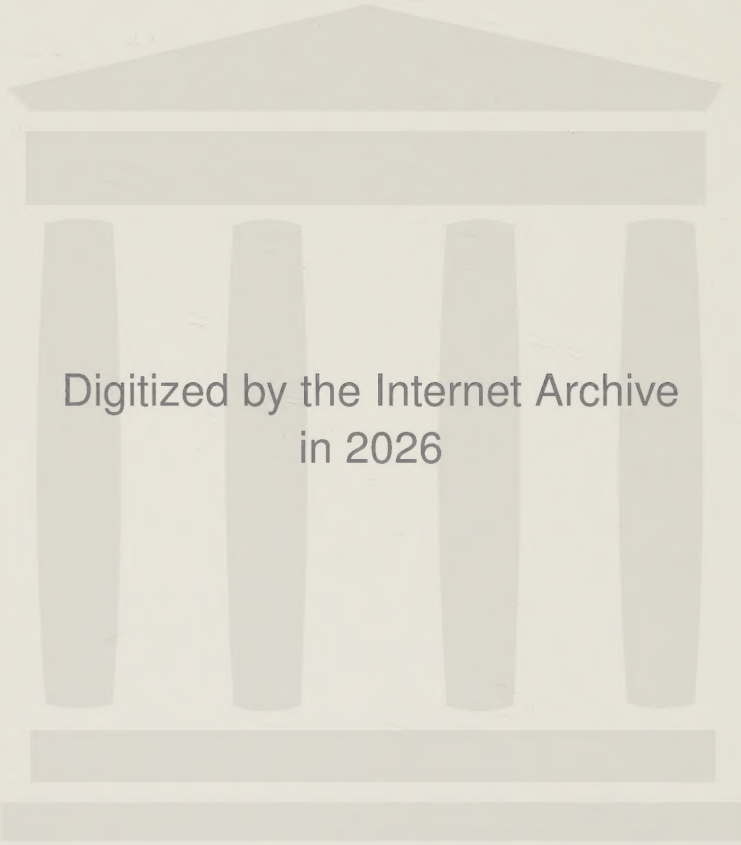


Nierentransplantation und extrakorporale Nierenhämoperfusion
im nahverwandten xenogenen Speziessystem Katze - Hund.
Beeinflussung der verzögert hyperakuten Abstossungsreaktion
durch passives Enhancement und Antilymphozytenserum Alg.

Gerhard Krebs

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549025_0045

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. W. Brendel) an der Chirurgischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. G. Heberer) der Universität München

Nierentransplantation und extrakorporale Nierenhämoperfusion
im nahverwandten xenogenen Speziessystem Katze - Hund.
Beeinflussung der verzögert hyperakuten Abstossungsreaktion
durch passives Enhancement und Antilymphozytenserum Alg.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Krebs
aus
München

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. W. Brendel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. G. Riethmüller

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 11. 1978



Meinen Eltern gewidmet

INHALT

A. EINLEITUNG	Seite 1
B. METHODIK	4
1. Tiermaterial	4
1.1. Präparation der Katzennieren (Spender)	4
1.2. Präparation der Hunde (Empfänger)	5
1.3. Modell der extrakorporalen Hämoperfusion	6
1.4. Herstellung der Immunseren und Immunisierung der Hunde	6
1.5. Herstellung des Antilymphozytenglobulins ALG	9
1.6. Die verschiedenen Versuchsgruppen	10
1.7. Bestimmungsmethoden - Untersuchungen	11
C. ERGEBNISSE	16
2. Untersuchung physiologischer Parameter	16
2.1. Nierendurchblutung, O_2 -Verbrauch und Urinproduktion	16
2.2. Elektrolyte und Osmolarität	22
2.3. Enzyme LDH und GOT	23
2.4. Proteinurie und Histurie	23
3. Ergebnisse morphologischer Untersuchungen	26
3.1. Leukozyten und Thrombozyten	26
3.2. Histologische Untersuchungen	27
4. Ergebnisse immunologischer Untersuchungen	31
4.1. Präformierte natürliche Antikörper PNAK	31
4.2. Komplement	32
D. DISKUSSION	64
1. Präformierte natürliche Antikörper	64
2. Komplement	69
3. Thrombozyten	71
4. Leukozyten	72
5. Nierendurchblutung	73
6. O_2 -Verbrauch	76
7. Proteinurie und Histurie	77
8. Enhancement	78
9. Antilymphozytenglobulin ALG	84

E. ZUSAMMENFASSUNG

86

F. LITERATURHINWEISE

87

A. EINLEITUNG

Das therapeutische Programm der irreversiblen Niereninsuffizienz umfaßt heute Hämodialyse und Transplantation. Beide Verfahren gelangen einzeln oder in Kombination zur Anwendung (62). Chronische Heimdialyse wie Verpflanzung einer Niere vom lebenden Spender gewähren eine sechs-Jahres-Überlebensrate von rund 65% (64). Diese Fortschritte der klinischen Nierentransplantation sind auf eine ausgereifte chirurgische Technik und Organkonservierung, auf wirkungsvolle Methoden der Immunsuppression und auf eine gezielte Auswahl optimaler Spender- Empfängerkombinationen durch Gewebstypisierung zurückzuführen. Abgesehen von den zahlreichen Problemen der immunologisch bedingten Transplantatabstoßung stellt die Beschaffung ausreichender Mengen von Spenderorganen den limitierenden Faktor der Nierentransplantation dar. In der BRD z.B. wird der jährliche Bedarf an Transplantaten auf etwa 800 eingeschätzt. Demgegenüber beträgt die Transplantationsrate nur 100 pro Jahr (94). Ein Weg, der diese Notsituation beheben könnte, läge in der Verwendung tierischer Organe. Dadurch stünden genügend vitale Transplantate zur Verfügung. Auch die hindernden Umstände auf ethischem und juristischem Gebiet könnten umgangen werden.

Erste Versuche mit artfremden oder xenogenen Organen reichen bis in die Anfänge dieses Jahrhunderts zurück (7,47,81,92). Besonders hervorgehoben sei die Arbeit von UNGER, der als erster systematisch die Möglichkeit der Transplantation verschiedener Tierorgane auf den Menschen untersuchte (117). Seine wichtigste Beobachtung war, daß im Gegensatz zu allen anderen Spezies "Affenblut in den menschlichen Gefäßen nicht gerinnt, sondern flüssig bleibt". Erst 1963/64 wurde diese Beobachtung von REEMTSMA und STARZL wieder aufgegriffen (93,107). Mit Hilfe von Schimpansen- bzw. Paviannieren konnten sie urämische Patienten über eine Zeit von neun bzw. drei Monaten am Leben erhalten. Damit wurde ein neuer Anstoß zur klinischen und besonders experimentellen Xenotransplantation gegeben.

Im Rahmen eines umfangreichen Transplantationsprogrammes konnte eine enge Korrelation zwischen der Überlebenszeit xenogener Organe und dem zoologischen Verwandtschaftsgrad von Spender und

Empfänger gezeigt werden. Mit zunehmender Disparität verkürzt sich die Dauer der Transplantatfunktion und der Abstoßungsmodus wechselt vom zellulären zum humoralen Typ über. Man unterscheidet daher zwischen Spender- Empfängerkombinationen im entfernt- und nahverwandtem System. Taxonomisch nahe Verwandtschaft besteht bei Individuen innerhalb einer zoologischen Ordnung.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Xenotransplantation im nah-verwandten System Katze-Hund. Katzen (Felidae) gehören wie Hunde (Canidae) zur Ordnung der Karnivoren. Anatomisch und physiologisch sind sie jedoch klar unterschiedene Familien. Die genetischen Marker weisen einige wenige Parallelen auf. Werden Katzensnieren an den Hundekreislauf angeschlossen, beträgt die Überlebenszeit bis zu 24 Stunden. Die Abstoßung erfolgt "verzögert hyperakut". Diese Bezeichnung wurde gewählt, da im entfernt-verwandten System, z.B. Schwein-Hund, das Transplantat innerhalb 15 Minuten "hyperakut" abgestoßen wird (36).

Nicht nur bei xenogener Transplantation, auch bei Verpflanzung menschlicher, allogener, d.h. artgleicher, Organe kommt es in 4-12% der Fälle zur hyperakuten Abstoßung (8). Ihre Ursache, Pathophysiologie und therapeutische Beeinflussbarkeit besitzt daher auch klinisches Interesse.

Es gilt heute als gesichert, daß sog. präformierte natürliche Antikörper (PNAK) die hyperakute Abstoßungsreaktion xenogener Organe auslösen (22,23,38,41). Dabei steigen mit zunehmender zoologischer Disparität von Spender und Empfänger die Antikörpertiter an und im selben Maße nimmt die Überlebenszeit xenogener Transplantate ab. Zwischen der Titerhöhe PNAK und der Transplantatüberlebenszeit besteht eine direkte Proportionalität. Pathophysiologisch kann die hyperakute Abstoßungsreaktion als eine durch Antikörper verursachte Koagulopathie definiert werden. Die gegen die Oberflächenantigene des Spenderorgans gerichteten PNAK lösen als Trigger die Transplantatabstoßung aus, indem sie in einer komplementverbrauchenden Antigen- Antikörperreaktion Endothelläsionen setzen. Dadurch werden sekundäre Mechanismen aktiviert, die im Bereich der Mikrozirkulation die Durchblutung bis zum Endstadium der ischämischen Nekrose re-

duzieren.

Therapeutisch läßt sich die hyperakute Abstoßungsreaktion durch verschiedene Methoden beeinflussen. Eindrucksvolle Ergebnisse wurden durch isovolämische Hämodilution oder Inaktivierung des Komplementsystems (61,72) erzielt. Eine andere, schon mehrfach bewährte Methode, die in dieser Arbeit untersucht werden sollte, war die Konditionierung des Empfängers im Sinne eines "immunologischen Enhancement" (15,25,36). Dieser Begriff stammt aus der Tumorimmunologie und bedeutet Schutz des Tumors bzw. Transplantats durch blockierende Antikörper. Werden Empfänger mit antigenem Material vorimmunisiert, kann dies zu einer Annahme des transplantierten Organs ohne immunsuppressive Therapie führen. Über den Mechanismus des immunologischen Enhancement können vorläufig nur Theorien diskutiert werden. In der Vorstellung, daß blockierende Antikörper auf irgend einer Stufe der Immunantwort eingreifen, unterscheidet man zwischen afferenter, zentraler und efferenter Inhibition (4,16,118).

Da Katze und Hund einer Ordnung angehören und die Titer PNAK relativ niedrig liegen, kann eine Beteiligung zellulärer Elemente am Abstoßungsgeschehen nicht ausgeschlossen werden. Ein solcher Einfluß sollte durch Vorbehandlung der Empfänger mit Antilymphozytenglobulin (ALG) abgeklärt werden.

B. METHODIK

1. Tiermaterial

Als Spender dienten mischrassige Hauskatzen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 2-4 kg. Die Nieren wogen im Durchschnitt 20 g. Empfänger waren Bastardhunde mit einem Gewicht zwischen 8 und 25 kg, je nach Versuchsgruppe.

1.1. Präparation der Katzennieren

Nach intravenöser Narkose mit 25 mg/kg KG Nembutal⁺ wurden die Katzen in Rückenlage intratracheal intubiert. Bei ungenügender Spontanatmung wurden die Tiere mit Lysthenon⁺⁺ i.v. relaxiert und an die Atempumpe angeschlossen. Zur Substitution des intraoperativen Volumenverlustes und als Belastung der Nieren bekamen die Katzen während der Präparation 200 ml physiologische Kochsalzlösung intravenös infundiert. Nach Eröffnung der Bauchhöhle über eine mediane Laparotomie wurden zunächst Aorta und V. cava inf. nach distal bis zur Bifurcation, nach proximal bis ca. 1 cm vor Abzweigung der Nierengefäße freipräpariert. Arterielle und venöse Abgänge wurden sorgfältig dargestellt und ligiert. Unter Schonung der Kapsel wurden die Nieren aus ihrem Fettlager freigelegt, die Ureteren bis zum Eintritt in die Blase verfolgt und dort abgesetzt. Kurz vor Entnahme wurden in beide Harnleiter Polyäthylenkatheter (PE 10) bis in Höhe des Nierenbeckens vorgeschoben. In wenigen Fällen mußte darauf verzichtet werden, da die Ureterenlumina zu eng waren. Während der ca. 1-stündigen Präparation ließen Farbe und Konsistenz der Nieren, sowie spontaner Urinfluß auf einen guten Zustand schließen. Da die Dauer der Ischämie möglichst kurz gehalten werden sollte, wurden die Nieren erst dann exstirpiert, wenn die Präparation der Empfängerhunde beendet war. Proximal der Nierengefäßabgänge wurden Aorta und V. cava inf. abgeklemmt, unterbunden und mit einer Schere durchtrennt. Distal wurden beide Gefäße vor ihrer Bifurkation durchschnitten und sofort mit möglichst großkalibrigen Polyäthylenkathetern kanüliert.

⁺Pentobarbital-Natrium, Fa. C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim (Rhein)

⁺⁺Lysthenon, Lentia GmbH, München

Bis unmittelbar vor Anschluß an den Empfängerkreislauf wurden die Nieren mit einer Perfusionslösung von 4°C, modifiziert nach GELIN, blutleer gewaschen und gekühlt.

1.2. Präparation der Empfängerhunde

Nach intravenöser Narkose mit 25 mg/kg KG Nembutal wurden die Hunde intratracheal intubiert. Künstliche Beatmung war nie erforderlich. Eine ständige Infusion bestehend aus physiologischer Kochsalzlösung und Dextran im Verhältnis 1:1 glich die Volumenverluste aus und verbesserte die Zirkulation. Die nötige Narkosetiefe wurde mit Nembutal und Valium⁺ in ausreichender Dosierung aufrecht erhalten. Die Präparation der Hunde erfolgte je nach Versuchsaufbau in unterschiedlicher Weise:

- a) Das Nierenpräparat wurde dem Empfänger transplantiert
- b) Das Nierenpräparat wurde über einen extracorporalen Kreislauf an den Empfänger angeschlossen.

zu a)

Empfänger waren Bastardhunde mit einem mittleren Gewicht von 8 kg, denen das Transplantat in die rechte Fossa iliaca implantiert wurde. Die Aorta wurde End zu End mit der A. iliaca ext. und die V. cava inf. End zu Seit mit der V. iliaca ext. anastomosiert. Eine Nephropexie an der vorderen Bauchwand verhinderte eine Verlagerung oder Verdrehung des Nierengefäßstieles. Die gleichzeitige Nephrektomie des Hundes wurde nicht vorgenommen, um nach Abstoßung des Transplantats den Empfänger für weitere immunologische Untersuchungen (second-set) zu erhalten. Zur Separation des von den Katzennieren produzierten Urins wurde die Blase des Hundes median gespalten und beide Teile als getrennte Reservoirs vernäht. In die Blasenhälfte, in der der natürliche Abfluß erhalten blieb, wurden beide Hundeureteren implantiert. Die Ureteren der Katzennieren wurden in die abgetrennte Blasenhälfte eingenäht. Für den Abfluß sorgte ein subcutan nach außen geführter Katheter. Die Ischämiedauer betrug zwischen 40 und 60 Minuten.

zu b)

In der Versuchsgruppe der extracorporalen Perfusion wogen die Hunde 20 bis 25 kg. Beim Empfänger wurden die Femoralgefäße

⁺Valium, Hoffmann - La Roche, AG, Grenzach

einer Seite freipräpariert, distal ligiert und Polyäthylenkatheter bis in Höhe der großen Bauchgefäße vorgeschoben. Über diese Katheter, in die Dreiwegshähne eingesetzt waren, wurde die Verbindung zwischen Hundekreislauf und Katzennieren hergestellt. Die Ischämiedauer betrug zwischen 10 und 20 Minuten.

1.3. Modell der extracorporalen Perfusion

Bei der extracorporalen Perfusion liegt das Spenderorgan in einer Perfusionskammer aus Plexiglas. Die Kammer ist mit phys. NaCl-Lösung gefüllt, deren Temperatur mittels Thermostat auf 37°C gehalten wird. Über zwei Siliconschläuche (0,5 cm Ø), die an der Vorderwand der Kammer angebracht sind, kann durch entsprechende Verbindungen Blut aus der kathetrisierten A. femoralis des Empfängers über die kanülierte Aorta des Spenders in das Nierenpräparat und durch die V. cava inf. zurück in die V. femoralis des Hundes geleitet werden. Die eingebauten Dreiwegshähne erlauben zu jeder Zeit arterielles Blut des Hundes und venöses Blut, das aus der Spenderniere in den Hundekreislauf zurückfließt, abzunehmen. An beiden Seiten der Kammer sind Reagenzgläser befestigt, in denen der von den Katzennieren produzierte Urin aufgefangen werden kann. Vor Freigabe des Blutflusses werden die Katheter mit einer Kochsalz-Heparin⁺-Lösung von Luftblasen freigespült. Die Blutgerinnung des Hundes wird mit 3 mg/kg KG Heparin gehemmt.

1.4. Herstellung der Immunseren und Immunisierung der Empfänger

Das Antigen wurde aus Lebern von Katzen und Schweinen hergestellt. Sofort nach dem Tod der Tiere wurden die Organe entnommen und durch Perfusion mit eisgekühlter, gepufferter, physiologischer NaCl-Lösung das noch in den Lebern befindliche Blut ausgewaschen. Mit der Schere zerkleinerte Leberstückchen wurden durch ein feines Drahtnetz getrieben und in einem Potter-Elvehjem-Homogenisator zusammen mit 9 Teilen NaCl weiter aufbereitet. Als lösliches Protein wurde der 100 000 g Überstand dieses Homogenates bezeichnet. Das Antigen wurde auf einen definierten Proteingehalt von 1 g% eingestellt, mit dem Anti-

⁺Heparin Novo, Novo Industrie GmbH, Mainz

biotikum Colistin⁺ versetzt und in passenden Dosen bei -20°C aufbewahrt.

Die Immunisierung der Hunde erfolgte 6 Wochen lang. Dreimal pro Woche wurde den Tieren 0,5 mg/kg KG Katzenleberantigen- bzw. Schweineleberantigen i.v. verabreicht. Danach wurden die Tiere durch eine Venae sectio entblutet, das Serum gepoolt und die Titer der einzelnen Antikörperklassen bestimmt (Abb. 1). 30 Minuten vor Versuchsbeginn wurden 250 ml des Immunserums, das mit 250 ml NaCl verdünnt war, dem Nierenempfänger schnell i.v. infundiert.

⁺Chemie Grünenthal GmbH, Stolberg (Rhein)

HERSTELLUNG VON I. IMMUNSEREN	T I T E R				BEHANDLUNG
	HAGGL. KATZEN-ERY	CYTOTOX. KATZEN-LYMPH.	KBR KATZEN-LEBER	KBR KATZEN-NIERE	
3x / WO. über 6 WOCHEN a) SPEZIES SPEZIFISCH 0,5 mg/kg / KG (Katzen-leber Ag)	1 : 4	1 : 4	1 : 4	1 : 4	250 ml i. v. 30 min vor OP.
b) SPEZIES UNSPEZIFISCH 0,5 mg/kg / KG (Schweine-leber Ag)	1 : 16	1 : 4	1 : 4	1 : 2	250 ml i. v. 30 min vor OP.
II. ALG wöch. über 3 MONATE 10 x 10 ⁹ Zellen i. v.	HUNDE-ERY 1 : 4	HUNDE-LYMPH. 1 : 4000	—	—	20 mg/kg/KG i. v. Tag -7 bis Tag 0

Abb. 1 Schema der Herstellung von Hunde-anti-Katzen- und Hunde-anti-Schweineimmunserum, sowie die Erzeugung von Pferde-anti-Hunde-lymphozytenserum. Die Titer der hämagglutinierenden-, komplementbindenden- und cytotoxischen Antikörper gegen Katzensgewebe und die Anwendung sind dargestellt.

Ein spezies-unspezifisches Immunserum mit Schweineleber als Antigen wurde deswegen getestet, weil bei Studien über präformierte Antikörper und deren Absorptionsverhalten festgestellt wurde, daß Schweine- und Katzenerythrozyten gemeinsame Antigene tragen. So werden präformierte AK im System Hund-Katze völlig von Schweineerythrozyten absorbiert, Katzenerythrozyten senken die Antikörper im System Hund-Schwein, schließlich absorbieren Katzenerythrozyten einen großen Teil präformierter Antikörper im Schwein (Abb. 2).

PNAK vom gegen ERY von	HUND		KATZE	SCHWEIN
	KATZE	SCHWEIN	SCHWEIN	KATZE
$-2 \log \text{TITER}$	$3,2 \pm 0,8$	$8,2 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,5$
ABS. mit KATZEN ERY	0	$5,0 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,7$
ABS. mit SCHWEINEERY	0	0	0	$4,4 \pm 0,4$

Abb. 2 Kreuzantigenität zwischen Katzen- und Schweineerythrozyten, dargestellt auf Grund von Absorptionsversuchen.

1.5. Herstellung des Antihundelymphozytenglobulins (ALG)

Zunächst wurde nach der Methode von FICHLMAYR (88) ein heterologes Antilymphozytenserum hergestellt. Dabei wurden die zur Immunisierung benötigten Lymphozyten aus der Lymphe des Ductus thoracicus von mehreren, 30 bis 80 kg schweren, misch-rassigen Hunden gewonnen. Die Drainage erfolgte transthorakal. Über einen Rippenbogenrandschnitt links wurde nach Eröffnen des Zwerchfells der Ductus thoracicus mit einem Polyäthylenkatheter kanüliert. Die Lymphe wurde in einem gekühlten Gefäß aufgefangen, das 100 ml Hank-Lösung und 2500 E Heparin enthielt. Während der Drainage wurden die Hunde in Dauernarkose gehalten. Die Zellen der gewonnenen Lymphe wurden abzentrifugiert, zweimal mit Hank-Lösung gewaschen und auf eine Konzentration von $1-3 \times 10^4$ Lymphozyten/mm³ gebracht. Mit dieser Suspension wurde in zwei-wöchentlichen Abständen

ein Pferd durch i.v. Injektion immunisiert. Die Einzeldosis betrug zu Beginn $0,2 \times 10^9$ Zellen und wurde ab der zweiten Woche bis zu 2×10^9 Zellen am Ende der sechs-wöchigen Grundimmunisierung erhöht. Nach der 6. Woche wurden Boosterinjektionen von $1,5$ bis $2,5 \times 10^9$ Lymphozyten einmal wöchentlich, nach einem halben Jahr alle 14 Tage gegeben. Adjuvantien wurden nicht verwendet.

Das Pferd wurde in Abständen von 2 bis 3 Wochen, jeweils 5 bis 6 Tage nach der letzten Injektion zur Serumgewinnung geblutet. Das Serum wurde gepoolt, hitzeinaktiviert und dreimal an Hunderythrozyten absorbiert, bis die Titer der Hämagglutinine auf höchstens 1:8 reduziert waren. Aus dem so gewonnenen Antilymphozytenserum wurden die Globuline durch Fällung mittels NH_4SO_4 isoliert und mit 0,9%iger NaCl zu einer Lösung mit einem Proteingehalt von 4,4% aufgeschwemmt. Diese Lösung hatte einen lymphozytotoxischen Titer von 1:4000 und einen Hämagglutinationstiter von 1:4 (Abb. 1). Nach Filtration durch einen Bakterienfilter wurde das Antilymphozytenglobulin in kleinen Portionen bei -20°C gelagert. Vom siebten präoperativen Tag an, einschließlich des OP-Tages, erhielten die Tiere 20 mg/kg KG ALG i.v. injiziert.

1.6. Die verschiedenen Versuchsgruppen

Gruppe 1 (Kontrollen)

10 unbehandelte Hunde erhielten das Nierenpräparat in die rechte Fossa iliaca implantiert. Nach Abstoßung des Organs wurden beide Nieren mit Ureteren aus dem Bauchraum wieder entfernt.

Gruppe 2 (second-set)

5 Hunde der Gruppe 1 dienten 3 Wochen nach Transplantatabstossung zur Zeit höchster Antikörpertiter erneut als Empfänger von Katzennieren. Diese wurden jetzt extracorporal an den Hundekreislauf angeschlossen.

Gruppe 3 (Kontrollen)

15 unbehandelte Hunde hämoperfundierten extracorporal Katzen-nieren. Bei 6 Versuchen wurde mit der Xenon-Auswaschmethode die Durchblutung gemessen und einer Kompartimentanalyse unterzogen.

Gruppe 4 (passives spezies-spezifisches Enhancement)

5 Hunden wurden 30 Minuten vor Versuchsbeginn 250 ml spezies-spezifisches Immunsrum i.v. infundiert; anschließend wurden die Katzennieren extracorporal hämoperfundierte.

Gruppe 5 (passives spezies-unspezifisches Enhancement)

8 Hunden wurde 30 Minuten vor Versuchsbeginn 250 ml spezies-unspezifisches Immunsrum i.v. infundiert; anschließend wurden die Katzennieren extracorporal hämoperfundierte.

Gruppe 6 (ALG)

5 Hunde wurden vom siebten präoperativen Tag an, einschließlich des OP-Tages mit 20 mg/kg KG ALG i.v. vorbehandelt und anschließend zur Hämoperfusion an Katzennieren angeschlossen. Bei allen Versuchen wurde die Xenon-Auswaschmethode angewandt.

1.7. Bestimmungsmethoden

1.7.1. Messungen

a) Blutige Messung der Nierendurchblutung:

In festgelegten Zeitabständen wurde der venöse Efflux der xenogenen Niere in einem Meßzylinder von 10 ccm Blut aufgefangen und die Zeit mit der Stoppuhr gemessen. Aus dieser Durchflußrate und dem Nierengewicht wurde die Durchblutung auf 100 g Niere umgerechnet.

b) Messung der Nierendurchblutung mit der ^{133}Xe Xenon auswaschmethode: In den arteriellen Zufluß der Katzenniere wurde in Abständen von etwa 30 Minuten je 100 μCi ^{133}Xe , gelöst in phys. NaCl, als Bolus von 0,1 ml injiziert und mit zwei 1/2"-Szintillationssonden je nach Versuchsdauer 10 bis 20 Auswaschkurven registriert. Diese wurden nach Übertragung auf halblogarithmisches Papier einer Kompartimentanalyse unterzogen. Drei Kompartimente, deren Halbwertszeit (HWZ) und deren prozentualer Anteil am Gesamtflow (A_0) zum Zeitpunkt der maximalen Impulsraten ermittelt wurden, ließen sich graphisch abgrenzen. Diese Werte bildeten die Grundlage für die Berechnung weiterer Parameter:

i) der spezifische Flow (F_s)

$F_s = \lambda \times k$, dabei ist der mit dem Hämatokrit (Hk) korrigierte Verteilungskoeffizient

$$\lambda = 0,7 \times \frac{1,69}{1,05 + 0,013 \times \text{Hk}} \quad \text{und} \quad k = \frac{\ln 2}{\text{HWZ}}$$

ii) der absolute Flow (F_a) wurde aus dem prozentualen Anteil (A_o) der einzelnen Kompartimente am Gesamtflow und dem spezifischen Flow (F_s) berechnet.

Für das erste Kompartiment gilt:

$$F_{a1} = \frac{A_{o1}/k_1}{A_{o1}/k_1 + A_{o2}/k_2} \times \lambda \times k_1$$

Für das zweite Kompartiment gilt eine entsprechende Gleichung. Das dritte Kompartiment wurde wegen des geringen Anteils am Gesamtflow von 2 bis 4% nicht berücksichtigt.

Die Summe der absoluten Durchblutungswerte des ersten und zweiten Kompartiments ergab die Gesamtdurchblutung der Niere bezogen auf 1 Minute und 100 g Nierengewicht. Unmittelbar vor der i.a. $^{133}\text{Xenon}$ -Injektion wurde aus dem venösen Schenkel die Nierendurchblutung direkt bestimmt und auf 1 Minute und 100 g Nierengewicht umgerechnet.

c) Sauerstoffverbrauch:

Die HbO_2 -Sättigung wurde photometrisch⁺ bestimmt und daraus die arteriovenöse Differenz ermittelt. Nach der Formel

$$x = \frac{\text{AVD}_{\text{O}_2}}{100} \times \frac{\text{Hb } \frac{\text{g}}{\%}}{100} \times \text{ml/min/100g Niere} \times 1,34$$

wurde der O_2 -Verbrauch errechnet.

Bei jeder Blutabnahme wurde zusätzlich der Hämatokrit mit der Mikrozentrifuge (5min/5000 U/min) bestimmt.

d) Urinproduktion:

Der Urin wurde in kalibrierten Gefäßen gesammelt, pro Zeiteinheit gemessen und auf 100 g Niere bezogen.

e) Elektrolyte:

Na^+ und K^+ wurden gaschromatographisch⁺ bestimmt.

f) Osmolarität:

Die Osmolarität wurde nach der Methode der Gefrierpunktserniedrigung⁺⁺ bestimmt.

⁺Flammenphotometer Eppendorf, Netheler Hinz, Hamburg

⁺⁺Halbmikroosmometer, Knauer, Berlin

g) Enzyme:

LDH und GOT wurden mit der Biochemica⁺ Testkombination bestimmt.

h) Protein:

Der Eiweißgehalt in Serum und Urin wurde mit der Biuretmethode⁺⁺ bestimmt.

1.7.2. Morphologische Untersuchungen

a) Leukozyten:

Zählung mit der Thoma-Neubauer-Kammer unter dem Lichtmikroskop.

b) Thrombozyten:

Selektive Darstellung mit Ammoniumoxalat, Auszählung in der Thoma-Neubauer-Kammer unter dem Phasenkontrastmikroskop.

c) Histologie:

Nach Beendigung der Perfusion wurden die Nieren in 4%igem Formalin, das mit Phosphat-gepufferter NaCl auf einem pH von 7,2 eingestellt war, fixiert. Die in Paraffin oder Parablast eingebetteten Präparate wurden in 3 bis 5 μ dicken Schnitten aufgezogen und mit HE, van Gieson und PAS gefärbt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines semiquantitativen Schlüssels, wobei 3 Stärkegrade unterschieden wurden (Abb. 3).

⁺Biochemica Test, Fa. Boehringer, Mannheim

⁺⁺Eiweißpack, Fa. Asal, Berlin

GEWEBESBESTANDTEILE		VERÄNDERUNG	SCHLÜSSEL
NIERE	Gefäße	Thromben (TZ, Fb.) Intravasale Zellvermehrung (GZ, MZ) Endothelkontakt von GZ, MZ Endothelnekrose, -proliferation Media-nekrose, -infiltration	1- < 10% d. Gefäße betroffen 2- 10 - 50 % d. Gefäße betroffen 3- > 50 % d. Gefäße betroffen
	Interstitium	Zellinfiltrate (GZ, LZ, PZ, MZ)	1- ca. 1 Infiltrat (0 bis 100) pro Ges. F. 2- mehrere kleine Infiltrate od. 1 grobs- sares Infiltrat > 100) pro Ges. F. 3- diffuse Infiltration
		Oedem Blutung Granulationsgewebe Fibrose, Narbenbildung	1- < 10% d. Schnittflaeche 2- 10 - 50 % d. Schnittflaeche 3- > 50 % d. Schnittflaeche
Tubuli		Nekrose Atrophie Zylinder (Eiweiß, GZ, EZ) hyaliniert? Speicherung Nephrosehydrat Papillennekrose	1- < 10 % d. Schnittflaeche 2- 10 - 50 % d. Schnittflaeche 3- > 50 % d. Schnittflaeche
	Glomeruli	Narben, Synochien intravasale Zellvermehrung (GZ, MZ) Thromben (TZ, Fb.) Endothelnekrose, -proliferation Mesangiumverbreiterung, Mesangiolyse Basalmembran-Verdickung, -Schlängelung, -Doppelkontur, -Aneurysmbildung Epithelproliferation, Speicherung	1- < 10 % d. Glomeruli betreffen 2- 10 - 50 % d. Glomeruli betreffen 3- > 50 % d. Glomeruli betreffen

Abb. 3 Zusammenfassende Darstellung der histologischen Auswertung von Nierentransplantaten, unterteilt in Gewebsbestandteile, ihre pathologischen Veränderungen und das Ausmaß der histologischen Läsionen mit Hilfe eines semiquantitativen Schlüssels (89).

1.7.3. Immunologische Untersuchungen

a) Hämagglutination:

die Hämagglutination wurde nach der Methode von KABAT-MAYER (51) durchgeführt.

b) Komplementbindungsreaktion (KBR):

Die KBR wurde in Modifikation nach der Methode von WASSERMANN durchgeführt. Als Antigen diente lösliches Leberprotein und Nierenhomogenat.

c) Hämolytische Komplementaktivität (C-H-50):

Die Komplementaktivität wurde durch Titration nach der Methode von KABAT-MAYER bestimmt (51).

d) Qualitative immunologische Bestimmungen:

Die qualitative immunologische Bestimmung von Protein wurde nach OUCHTERLONY und mit der 2-dimensionalen Hochspannungselektrophorese nach LAURELL (63) durchgeführt.

1.7.4. Radiologische Untersuchungen

a) Bei den transplantierten Nieren konnten die Nierengefäße durch Katheterisieren der kontralateralen A. femoralis mittels SELDINGER-Technik dargestellt werden. Während der Injektion von 5 ml Conray 70⁺ wurden Serienbilder angefertigt.

b) Bei den e-vivo perfundierten Katzennieren wurde nach Versuchsende das Kontrastmittel in die Nierenarterie unter mäßigem Druck injiziert, bis kein Blut mehr aus der Nierenvene abfloß. Je nach Größe der Nieren wurde zwischen 5 und 10 ml Lipiodol ultrafluid⁺⁺ injiziert. Nach Ligatur der renalen Gefäße wurde das Präparat in flüssigem Stickstoff eingebracht und anschließend bis zu den Aufnahmen bei -20^o aufbewahrt. Die Vergrößerungsaufnahmen wurden mit einer Biangulix Drehanodenröhre⁺⁺⁺ (150 kV, 3 kW) mit einem optisch wirksamen Brennfleck von 0,1 x 0,1 mm unter Verwendung einer Rubin-Spezial Reg. 2 Folie angefertigt.

Aufnahmedaten: 30 bis 40 kV, 80 bis 100 mAs bei einem Film-Fokus-Abstand von 150 cm. Der Vergrößerungsfaktor betrug zwischen 2 und 5.

⁺Fa. Byk-Gulden, Konstanz

⁺⁺Fa. Byk-Gulden, Konstanz

⁺⁺⁺Fa. Siemens, Erlangen

C. ERGEBNISSE

2. Untersuchung physiologischer Parameter

2.1. Nierendurchblutung (RBF), O_2 -Verbrauch und Urinproduktion

2.1.1. Gruppe 1

Unmittelbar nach Öffnen der Anastomose läßt physiologische Farbe und Turgor auf eine gute Funktion der Katzennieren schließen. 30 Minuten nach Revaskularisierung stellt sich im intrarenalen Arteriogramm ein normal gefülltes Gefäßnetz dar. Das Einsetzen der Urinproduktion kann in allen Fällen intraoperativ beobachtet werden. Die zweite Arteriographie 17 Stunden nach Transplantation weist eine stark eingeschränkte Durchblutung auf. Im Rinden- und Interlobulararterienbereich sind die Gefäße rarefiziert, spontane Gefäßabbrüche und Streckung der Gefäße kommen zur Darstellung. Aus technischen Gründen muß in dieser Gruppe auf eine quantitative Messung der Durchblutung und Urinproduktion verzichtet werden.

2.1.2. Gruppe 2

Die second-set-Gruppe zeigt den typischen Ablauf einer hyperakuten Abstoßungsreaktion. Zehn Minuten nach Gefäßanschluß erscheinen auf der Nierenoberfläche hämorrhagisch infarzierte Bezirke, die sich rasch vergrößern und konfluieren. Nach 20 Minuten ist das ganze Organ blaurot verfärbt. Der Flow sinkt von anfänglich 73,3 auf 5,8 ml/min/100g Niere. Der stärkste Abfall wird in der ersten Hälfte der Hämoperfusion beobachtet (Abb. 23, Tab. 19).

Bei keinem Versuch kommt die Urinproduktion in Gang.

2.1.3. Gruppe 3

Die blutig bestimmten Werte der Gruppe 3 beginnen mit 89 ml/min 100g Niere und erreichen nach zweistündiger Perfusion Höchstwerte von 160 ml/min/100g Niere. Bis zum Versuchsende nach durchschnittlich 514 Minuten verringert sich der RBF kontinuierlich (Abb. 12, Tab. 2).

Arterielle Kontrastmittelfüllung nach Perfusionsende verdeutlicht die Zerstörung der Gefäßarchitektur (Abb. 4). Im Vergleich dazu das Renovasogramm einer Katzenniere unmittelbar nach Nephrektomie (Abb. 5).



Abb. 4 zeigt das Gefäßbild einer Katzenniere nach sechsständiger Perfusion mit Hundeblut. Die kleinen Arteriolen der Nierenrinde sind unregelmäßig mit Kontrastmittel gefüllt, im Bereich der Rinde finden sich zahlreiche Infarkte. Insgesamt ist das Gefäßsystem zerstört. (Kontrastmittelstreifen entlang der Nierenkapsel sind als Artefakte zu bewerten).

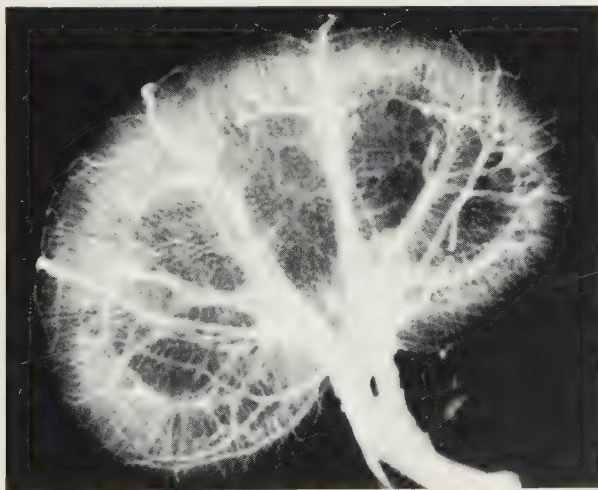


Abb. 5 zeigt das normale Gefäßbild einer Katzenniere (Kontrollserie, Kontrastmittelfüllung sofort nach Nephrektomie) mit radiär angeordneten, zahlreichen kleinen Gefäßen im Bereich der Nierenrinde, die regelmäßige Struktur der Aa. interlobulares, arcutae und lobulares.

Mit Hilfe der ^{133}Xe onenauswaschmethode kann die Gruppe 3 weiter unterteilt werden. Dabei entspricht die Rindendurchblutung dem ersten Kompartiment und die Durchblutung der Rinden-Mark-Zone dem zweiten Kompartiment.

Gruppe 3 a

Bei fünf Katzensnieren ist anfangs die Perfusion der ersten Kompartiments gering. Der prozentuale Durchblutungsanteil schwankt bis zur 90. Minute nur um 30%. Im Verlauf von 150 Minuten steigert sich die absolute Durchblutung des ersten Kompartiments auf 112 ml/min/100g Niere. Anschließend, mit Beginn der Abstoßungsreaktion nimmt der absolute Flow des ersten Kompartiments bis zur 330. Minute fortlaufend bis auf 0-Werte ab. Gleichzeitig erfolgt eine Umverteilung des intrarenalen Blutstroms vom ersten zum zweiten Kompartiment (Abb. 13, Tab. 3).

Gruppe 3 b

Fünf Nieren sind unmittelbar nach Perfusionsbeginn relativ gut durchblutet, wie die direkten und mit der ^{133}Xe on-Methode errechneten Werte übereinstimmend zeigen. Nach einer Stunde tritt eine rasch einsetzende Verschlechterung des absoluten Flows im ersten Kompartiment ein. Die Verminderung der Perfusion im ersten Kompartiment kann durch eine vermehrte Durchblutung des zweiten Kompartiments nur bedingt kompensiert werden, so daß die Gesamtdurchblutung absinkt (Abb. 14, Tab. 4).

Gruppe 3 c

Sechs Katzensnieren weisen bereits zu Beginn eine eingeschränkte Perfusion auf. In den Auswaschkurven fehlt stets das erste Kompartiment. Der blutig bestimmte Flow liegt immer unter 100 ml/min/100g Niere. Eine Erholung der Nierenfunktion tritt nicht ein.

O_2 -Verbrauch der Gruppe 3

Die arteriovenöse O_2 -Differenz der Gruppe 3 folgt während der Hämoperfusion dem Verlauf der Flowkurve. In guter Übereinstimmung mit Durchblutung und Urinproduktion wird der höchste Sauerstoffverbrauch mit 3,1 ml/min/100g Niere nach zwei Stunden erreicht (Abb. 16, Tab. 6).

Urinproduktion der Gruppe 3

Die Urinproduktion beginnt bei den meisten Versuchen unmittel-

bar nach Anschluß an den Hundekreislauf. Die größte Ausscheidungsrate von 0,25 ml/min/100g Niere wird nach zwei Stunden beobachtet. Von da an verschlechtert sich die Urinproduktion schlagartig und fällt in der nächsten Stunde um 75% auf 0,06 ml/min/100g Niere. Bis zum Versuchsende bleiben die Werte sehr niedrig (Abb. 17, Tab. 7).

2.1.4. Gruppe 4 und 5

Das Verhalten von Durchblutung, O_2 -Verbrauch und Urinproduktion der beiden Enhancementgruppen kann gemeinsam erläutert werden, da keine wesentlichen Unterschiede bestehen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 514 Minuten ist die Perfusionsdauer der Gruppe 4 auf 690 Minuten und die der Gruppe 5 auf 686 Minuten verlängert. Der Verlauf der Flowkurven zeigt ein der Kontrollgruppe ähnliches Bild: eine zunehmende Verbesserung der Perfusion bis zur 120. Minute gefolgt von einer ständigen Abnahme. Durch Konditionierung der Empfänger wird in beiden Gruppen eine anfängliche Steigerung der Durchblutung erreicht. So liegen die nur blutig gemessenen Vergleichswerte nach 60 Minuten in Gruppe 4 bei 240 und in Gruppe 5 bei 200 ml/min/100g Niere deutlich über Kontrollwerten. Außerdem muß erwähnt werden, daß bei 2 Versuchen der Gruppe 4 und 3 Versuchen der Gruppe 5 in mehreren Einzelmessungen Flowraten von über 300 ml/min/100g Niere erzielt werden. Dies entspricht nahezu physiologischen Werten (Abb. 12, Tab. 2).

Gemäß der besseren Durchblutung ist auch der O_2 -Verbrauch erhöht und übertrifft immer Kontrollwerte (Abb. 16, Tab. 6). Die Urinproduktion der Gruppe 4 nimmt bis zur 180. Minute kontinuierlich zu. Die höchste Ausscheidungsrate von 0,47 ml/min/100g Niere wird nach drei Stunden gemessen. Dann setzt wie in der Kontrollgruppe ein schneller Rückgang auf minimale Werte ein. In Gruppe 5 erreicht die Urinproduktion ein erstes bis zu 240. Minute andauerndes Plateau mit Werten um 0,3 ml/min/100g Niere. Ein zweites Plateau mit Ausscheidungsraten um 0,15 ml/min/100g Niere erstreckt sich von der 360. Minute bis zum Versuchsende (Abb. 17, Tab. 7).

2.1.5. Gruppe 6

Nach ALG-Vorbehandlung der Empfänger tritt eine im Vergleich zur Kontrollgruppe schnellere Normalisierung des renalen Blut-

flusses ein. Schon nach 15 Minuten werden 120 ml/min/100g Niere gemessen. Die Durchblutung erreicht ihren Höhepunkt nach 120 Minuten mit 236 ml/min/100g Niere und bleibt bis zur 210. Minute konstant. Anschließend ist ein leichter Rückgang festzustellen. Die Bestimmung der Durchblutungsverteilung zeigt nur eine geringe Abnahme des spezifischen und absoluten Flow des ersten Kompartiment bei gleichbleibendem spezifischen und absoluten Flow des zweiten Kompartiment. Eine Abstoßungsreaktion kann während der durchschnittlichen Perfusionsdauer von 540 Minuten nicht beobachtet werden, da die kleinen Hunde in dieser Versuchsgruppe infolge laufender Volumenverluste sterben oder ihre Kreislaufverhältnisse instabil werden (Abb. 15, Tab. 5). Der O_2 -Verbrauch ändert sich während der Perfusion entsprechend der guten Durchblutung wenig (Abb. 16, Tab. 6). Die Urinproduktion erreicht nach zwei Stunden Höchstwerte von 0,26 ml/min/100g Niere und nimmt im weiteren Verlauf ständig bis auf 0,1 ml/min/100g Niere ab (Abb. 17, Tab. 7). Ein Vergleich aller blutig und mit der $^{133}\text{Xenon}$ -Auswaschmethode bestimmten Flowraten zeigt eine gute Korrelation bei konstanter Erniedrigung der mit der Edelgasmethode errechneten Werte um 20% (Abb. 6).

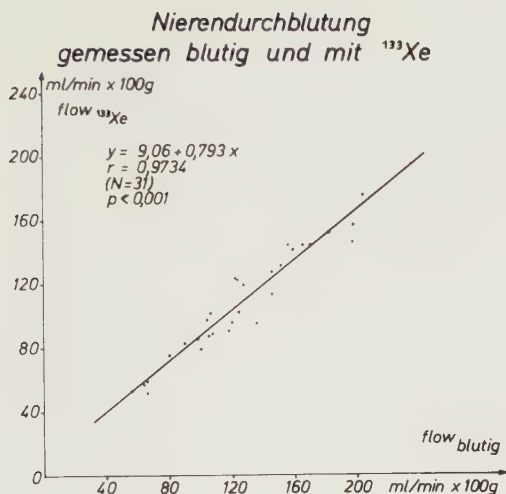


Abb. 6 Nierendurchblutung e-vivo perfundierter Katzennieren in ml/min/100g Niere. Auf der Abszisse die blutig gemessenen, auf der Ordinate die mit der ^{133}Xe -Methode bestimmten Flowraten.

2.2. Elektrolyte und Osmolarität

2.2.1. Gruppe 1

In Gruppe 1 wurde in den Urinproben nach jeweils sechsständigem Auffangintervall Natrium, Kalium und Osmolarität bestimmt. Die Na^+ -Ausscheidung bleibt über 24 Stunden konstant, während K^+ von 15,2 mval/l in den ersten sechs Stunden auf 5,1 mval/l in der letzten Probe abfällt. Die Urinosmolarität überschreitet Serumwerte nur in den ersten 12 Stunden Tab. 1).

Zeit (Stunden)	OSM (mosm/l)	Na^+ (mval/l)	K^+ (mval/l)
0 $\pm$ 6	338 $\pm$ 13	132 $\pm$ 7	15,2 $\pm$ 2,4
6 $\pm$ 12	358 $\pm$ 6	132 $\pm$ 6	10,0 $\pm$ 2,2
12 $\pm$ 18	292 $\pm$ 5	123 $\pm$ 12	6,6 $\pm$ 0,6
18 $\pm$ 24	289 $\pm$ 2	125 $\pm$ 9	5,1 $\pm$ 0,8

Tab. 1 Osmolarität und Elektrolytkonzentration von Urinproben transplanterter Katzennieren 0-24 Stunden nach Transplantation. (n=5, Mw $\pm$ sx)

2.2.2. Gruppe 3

In Gruppe 3 wurden K^+ -Konzentration und Osmolarität im Urin und venösen Serum nach Passage der Katzennieren gemessen und daraus der Urin/Plasma (U/P)-Quotient errechnet.

Die Serumkonzentration des K^+ im venösen Efflux steigt während der Perfusionsdauer geringfügig an, die Serumosmolarität ändert sich nicht (Tab. 9).

Die Kaliumwerte im Urin sind in den Proben der ersten beiden Stunden am höchsten und liegen um 15 mval/l. Im weiteren Verlauf fallen sie kontinuierlich bis auf 9,7 mval/l nach dreizehn Stunden ab. (Tab. 10).

Die Urinosmolarität läßt nur am Anfang der Hämoperfusion Konzentrierfähigkeit erkennen. Die Ergebnisse übertreffen die vergleichbarer Serumwerte um ca 150 mosm/l. Nach zwei Stunden ist die Urinosmolarität von anfänglich 635 auf 348 mosm/l abgesunken. Anschließend kommt es wieder zu einer geringen Zunahme und die Urinosmolarität liegt bis zu Versuchsende um 90 mosm/l über Serumwerten (Abb. 18, Tab. 8/10).

Eine bessere Aussage über die Nierenfunktion gestattet der Urin/Plasmaquotient. Während der U/P der K^+ -Konzentration unauf-

fällig verläuft, nähert sich der U/P der Osmolarität kontinuierlich Serumwerten, wobei der stärkste Abfall (43%) in den ersten beiden Stunden auftritt (Tab. 11).

2.2.3. Gruppe 4, 5 und 6

In den Enhancement- und der ALG-Gruppe wurde nur die Urinosmolarität bestimmt.

Wie aus den einheitlichen Meßwerten ersichtlich, ist ein Einfluß der unterschiedlichen Vorbehandlung auf die Funktion der xenogenen Nieren nicht zu erkennen. Auch hier werden abrupte Abnahmen der Urinosmolarität nach 120 Minuten beobachtet. Der weitere Verlauf entspricht der Kontrollgruppe (Abb. 18, Tab. 8).

2.3. LDH und GOT

Diese Enzyme wurden bei Gruppe 3 im venösen Efflux der Nieren und im Urin gemessen.

Die LDH- und GOT-Werte im Serum weisen nur unbedeutende Änderungen während der Perfusionszeit auf. Beide Enzyme lassen einen geringen Anstieg erkennen (Tab. 9).

Bei den im Urin gefundenen Aktivitäten treten wie bei der Kaliumausscheidung anfänglich hohe Werte auf, die bis zum Versuchsende ständig abfallen (Tab. 10).

2.4. Proteinurie und Histurie

Ein weiterer wichtiger Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion war der Eiweißgehalt im Urin. Er wurde in Gruppe 3, 4, 5 und 6 bestimmt. In Gruppe 3 wurde zusätzlich der Proteingehalt im Serum gemessen und daraus der Urin-Plasma-Quotient errechnet.

2.4.1. Gruppe 3

Das Gesamteiweiß im Serum liegt zu Versuchsbeginn bei 4,4 g% und fällt durch die häufigen Blutabnahmen und andere Verluste nach 13 Stunden auf 3,0 g% ab (Tab. 9).

Im Urin kann in allen Proben Protein nachgewiesen werden. Die anfänglich hohe Eiweißausscheidung normalisiert sich bis zur 180. Minute. Zu diesem Zeitpunkt wird mit 0,24 g% der geringste Wert gemessen. Innerhalb der nächsten Stunde tritt eine massive Proteinurie auf, die bis zum Versuchsende anhält. Die Ausscheidungsraten liegen deutlich über 1 g% (Abb. 19, Tab. 12).

Mit Hilfe der zweidimensionalen Elektrophorese nach LAURELL (63)

war es möglich die einzelnen Proteinfractionen zu differenzieren. Es wurde Serum und Urin nach 5, 60 und 360 Minuten Hämoperfusion untersucht.

Außer einer geringen Albuminabnahme bleibt das Proteinmuster im Hundeserum unverändert. Bei den getesteten Urinproben kommt es bereits nach fünf Minuten zum Durchtritt kleiner Mengen Hundealbumins. Nach einer Stunde sind die Albuminwerte angestiegen, aber erst nach sechsständiger Perfusion wird die xenogene Niere auch für gamma-Globuline durchlässig (Abb. 7).

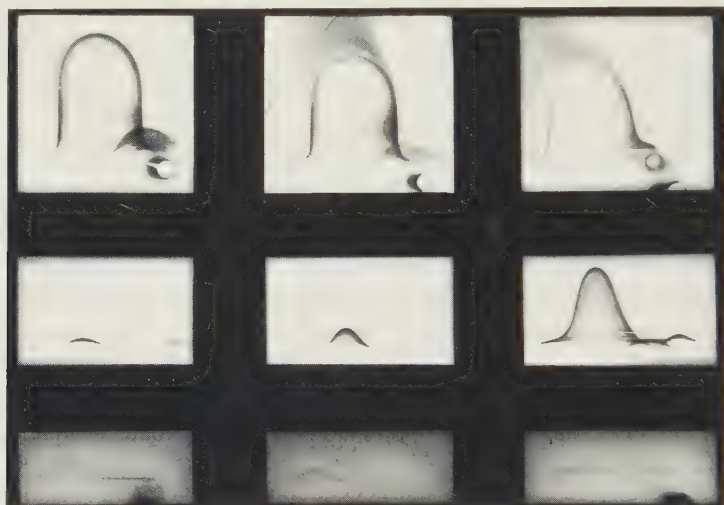


Abb. 7 Zweidimensionale Immunelektrophoresen von Hundeserum (Empfänger) und von Urin, der von e-vivo perfundierten Katzennieren (Spender) produziert wurde.

Obere Reihe: Hundeserum 5 min, 60 min und 6 std nach Hämoperfusion.

Mittlere Reihe: Von Katzennieren produzierter Urin nach 5 min, 60 min und 6 std, mit anwachsender Albuminurie und später gamma-Globulinurie.

Untere Reihe: Von Katzennieren produzierter Urin nach 5 min, 60 min und 6 std mit abfallender Histurie (Katzeprotein).

2.4.2. Gruppe 4 und 5

Auch bei den beiden Enhancementgruppen besteht anfänglich eine ausgeprägte Proteinurie. Die Ausgangswerte übertreffen sogar deutlich die der Kontrollgruppe. Mit Besserung der Nierendurchblutung setzt bis zur 3. bzw. 4. Stunde ein Rückgang der Eiweißausscheidung ein. Anschließend kommt es zum erneuten Anstieg. Mit einer Ausnahme liegen nach sechs Stunden Hämoperfusion alle Werte über 1 g% (Abb. 19, Tab. 12).

2.4.3. Gruppe 6

In der ALG-Gruppe bleibt die Eiweißausscheidung bis zur 240. Minute sehr niedrig. Sie schwankt um 0,3 g%. Dann setzt wie in der Kontrollgruppe eine bis zum Versuchsende anhaltende, massive Proteinurie ein (Abb. 19, Tab. 12).

Das Auftreten empfängerfremden Proteins im Urin wird als Histurie bezeichnet. Mit absorbierten spezifischen Antiseren kann das Fremdprotein nachgewiesen werden. Dieser Nachweis wurde in Gruppe 1 mit dem Doppeldiffusionstest nach OUCHTERLONY und in Gruppe 3 mit der Immunelektrophorese geführt. Das Ergebnis eines Ouchterlony-Testes ist in Abbildung 8 wiedergegeben. Die Präzipitationslinien bei Ring 2 und 3 zeigen das Auftreten von katzenspezifischen Proteinen in den Urinproben 4 und 10 Stunden nach Transplantation.

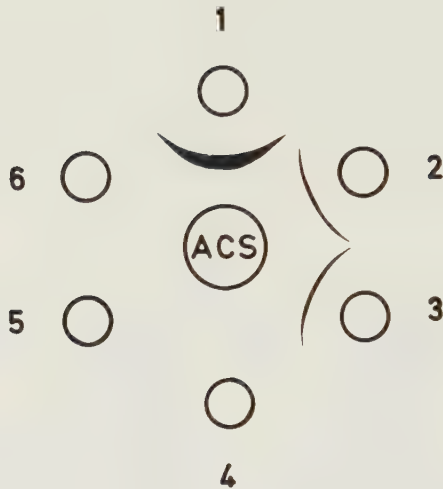


Abb. 8 Nachweis von Katzenprotein im Urin transplanteder Katzen-nieren. 1 Katzenserum, 2 von Katzen produzierter Urin nach 4 Stunden, 3 Urin nach 10 Stunden, 4 Hundeserum, 5 Empfängererserum nach 10 Stunden, 6 Empfängererserum nach 4 Stunden, ACS Anti-Katzenserum.

In Gruppe 3 kann Histurie nach 5, 60 und 360 Minuten nachgewiesen werden. Wie aus den Elektrophoresebildern zu erkennen ist, erfolgt besonders zu Beginn der Hämoperfusion eine Ausschwemmung von Katzenprotein (Abb. 8 untere Reihe).

3. Ergebnisse morphologischer Untersuchungen

3.1. Leukozyten und Thrombozyten

Leukozyten und Thrombozyten wurden in Gruppe 2 mit 6 bestimmt. Die Zahlenangaben verstehen sich als Prozente der arteriovenösen Differenz.

3.1.1. Gruppe 2

In der second-set-Gruppe kommt es im Verlauf von 20 Minuten zu ausgeprägten Zellretentionen. Bei Versuchsende erscheinen

nur noch 30% der Leukozyten und 42% der Thrombozyten im venösen Schenkel des Hämoperfusates. Der stärkste Abfall erfolgt in den ersten drei Minuten nach Revaskularisierung (Abb. 23, Tab. 19).

3.1.2. Gruppe 3 mit 6

Diese Versuchsgruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede im Verhalten der Leuko- und Thrombozyten.

Die Anzahl der Leukozyten im venösen Efflux nimmt vor allem bei Gruppe 3 und 5 in den ersten 30 Minuten ab. Ungefähr 10% verbleiben in der xenogenen Niere. Bei Gruppe 4 und 6 wird dieser Wert erst nach einer Stunde erreicht. Die leichten Schwankungen der Zellretention lassen bis zum Versuchsende keinen eindeutigen Trend erkennen (Abb. 20, Tab. 13).

Die initialen Abnahmen der Thrombozyten sind in allen Gruppen deutlich ausgeprägt. Nach 30 Minuten verbleiben durchschnittlich 30% der Plättchen im Transplantat. Abgesehen von einigen Abweichungen wird die arteriovenöse Differenz der Thrombozyten gegen Ende der Perfusion wieder kleiner und nähert sich schließlich dem Nullwert (Abb. 21, Tab. 14).

3.2. Histologische Untersuchungen

Nach Unterteilung in Gefäß-, Glomeruli- und Tubulusveränderungen können die histologischen Befunde folgendermaßen zusammen gefaßt werden.

3.2.1. Gruppe 1

Mit jeweils einer Ausnahme werden Thrombozytenaggregate und intravasale Granulozytenvermehrung mit meist randständigen bzw. endotheladhärenten Granulozyten beobachtet. In den zwei und drei Tage nach Implantation untersuchten Nieren findet sich eine Pyknose von Endothelzellen regelmäßig in den Glomeruli, selten in den Arteriolen und intertubulären Kapillaren. In einzelnen Glomeruli von vier Transplantaten besteht eine netzige Mesangiolyse. Sechs weitere Präparate zeigen ausgedehnte Parenchymnekrosen, meist mit frischen interstitiellen Blutungen. In vier dieser Nieren sind obliterierende Thromben in größeren Venen nachweisbar.

3.2.2. Gruppe 2

Die second-set-Reaktion führt vor allem im Kapillarbereich

zu Veränderungen wie Thrombozytenaggregation, Endotheladhärenz von Granulozyten und Endothelnekrosen. In einem Fall werden zusätzlich Granulozyteninfiltrate in der Media mehrerer Arterien beobachtet. Regelmäßig ist bei dieser Versuchsanordnung auch eine reaktionslose Auflösung des Mesangiums nachweisbar.

3.2.3. Gruppe 3 mit 6

Bei den Gruppen 3 mit 6 kommt es zu gleichen histologischen Veränderungen. Die Katzennieren sind perivaskulär und interstitiell mit Granulozyten infiltriert. Thrombozytenaggregate finden sich in Glomeruli, Arterien und Arteriolen. Das Endothel zeigt eine Desquamation von Zellen mit pyknotischen Kernen. Die Tubuluszellen enthalten Vakuolen, das Lumen ist dilatiert und einzelne Proteinzylinder verstopfen die Lumina. Massive Hyperämie und interstitielles Ödem charakterisieren das Nierenmark. Bei den mit Lipiodol-ultrafluid gefüllten Präparaten wird in Arteriolen, Glomerulus- und peritubulären Kapillaren sudanpositives Material entsprechend dem fettlöslichen Kontrastmittel nachgewiesen. Neben optisch leeren Kapillaren zeigen andere Glomerulischlingen häufig obliterierende Thrombozytenaggregate. Sudanophiles Material außerhalb der Gefäße war nicht nachzuweisen.

Versuchsanordnung		Transplantation		Perfusion		Perfusion - "second set"
Überlebens- / Perfusionszeit		$2^h - 3^d (\bar{x} = 1,3^d)$		$8 - 15^h (\bar{x} = 10,7^h)$		$12' - 30' (\bar{x} = 18,2')$
GEFÄSSE						
Thrombozyten-Aggregate	III II I	7/8		6/7		5/5
Granulozyten-Vermehrung intravasal	III II I	7/8		7/7		4/5
Granulozyten-Adhärenz am Endothel	III II I	6/8		6/7		4/5
Endothel-Nekrosen	III II I	3/8		1/7		5/5
GLOMERÜL						
Thrombozyten-Aggregate	III II I	5/8		3/7		5/5
Granulozyten-Vermehrung	III II I	5/8		6/7		4/5
Endothel-Nekrosen	III II I	6/8				5/5
Mesangiolyse	III II I	4/8				5/5
TUBULI						
Nekrosen	III II I	7/8		3/7		

Abb. 9 Nierenxenotransplantation und -hämoperfusion:
Zusammenfassung wichtiger histologischer Befunde
verschiedener Versuchsgruppen (89).

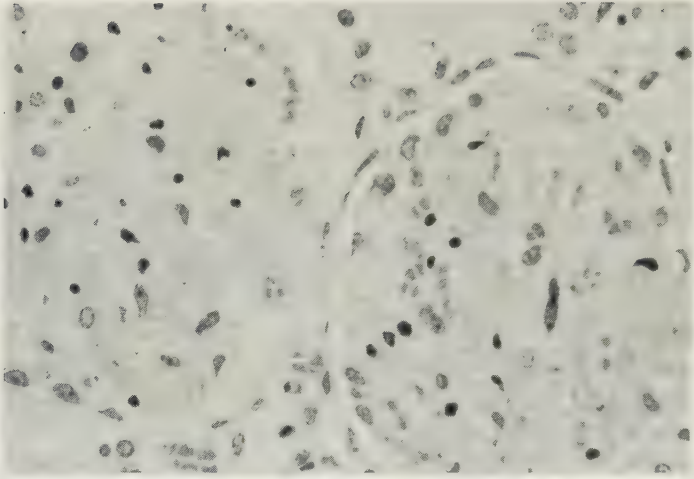


Abb. 10 Histologisches Präparat einer Katzeniere der Gruppe 2 (second-set): Ausfüllung der Glomeruluskapillaren durch aggregierte Thrombozyten. Hyperchromatische, geschrumpfte Endothel- und Mesangiumzellkerne (Giemsa ca 600-fach).

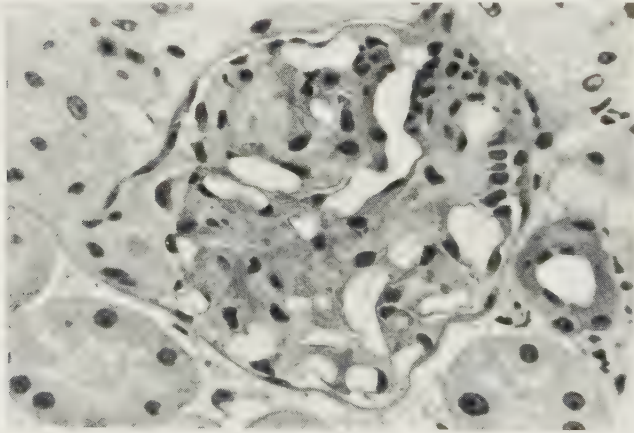


Abb. 11 Histologisches Präparat einer Katzeniere der Gruppe 3, gefüllt mit Lipiodol-ultrafluid. Der dunkle Saum an den Glomeruluskapillaren entspricht dem fettlöslichen Kontrastmittel (Sudanfärbung ca 600-fach).

4. Ergebnisse immunologischer Untersuchungen

4.1. Präformierte natürliche Antikörper PNAK

4.1.1. Gruppe 1

Präformierte natürliche Xenohämagglutinine gegen Katzenerythrozyten und präformierte komplementbindende Gewebsantikörper gegen lösliches Katzenleber- und Katzennierenantigen werden bei allen Empfängern vor Transplantation nachgewiesen.

Die Werte gegen Katzennierenantigen liegen deutlich über denen gegen Katzenleberantigen. Während Implantation der Nieren und nach Transplantatentfernung bleiben die Antikörpertiter unverändert. Sechs Tage später sind im Empfängerserum die Titer aller Antikörperklassen angestiegen. Nach annähernd zwei Wochen erreichen sie Höchstwerte (Tab. 15).

4.1.2. Gruppe 2

Während der second-set-Versuche, die zur Zeit höchster Antikörpertiter durchgeführt werden, kommt es zu einem raschen Absinken aller Antikörperklassen. Die deutlichste Abnahme liegt bei den komplementbindenden Antikörpern gegen Katzenleberantigen (50%). Bei den Xenohämagglutininen werden innerhalb 20 Minuten 25%, bei den komplementbindenden Antikörper gegen Katzennierenantigen 22% absorbiert (Tab. 20).

4.1.3. Gruppe 3

In Gruppe 3 fallen im Laufe der e-vivo-Perfusion die Titer der PNAK unterschiedlich stark ab. Dieses Verhalten kann in einigen Fällen mit dem Proteinverlust durch die Blutabnahmen erklärt werden. Die spezifischen gegen Katzenprotein gerichteten Antikörper haben in der ersten Stunde, zur Zeit stabiler Serumproteinwerte ihre stärkste Abnahme. Die speziesunspezifischen Antikörper gegen Schwein und Ratte bleiben nahezu unverändert. Der größte Antikörperverlust tritt bei den Hämagglutininen gegen Katzenerythrozyten auf. Er liegt bei 61% (Tab. 16).

4.1.4. Gruppe 4, 5 und 6

Bei den mit Immunseren bzw. ALG konditionierten Gruppen kommt es auch zur Absorption von Xenohämagglutininen, die im Vergleich zur Kontrollgruppe 3 weniger ausgeprägt ist. Der geringste Antikörperverlust mit 14% liegt bei den mit ALG vorbehandelten Hunden (Tab. 17).

4.2. Komplementverbrauch (C'-H-50)

Der Komplementverbrauch wurde bei den e-vivo perfundierten Katzennieren im arteriellen und venösen Schenkel des Perfusates gemessen und daraus die arteriovenöse Differenz bestimmt.

4.2.1. Gruppe 2

Die rasche Zerstörung des Xenotransplantates äußert sich auch im rapiden Verlust der hämolytischen Komplementaktivität. Nach fünfminütiger Perfusion sind 50% der Aktivität verbraucht. (Abb. 23, Tab. 19).

4.2.2. Gruppe 3

Bei Gruppe 3 weist die Komplementaktivität den höchsten Verlust in den ersten 30 Minuten auf. Nach anfänglich starkem Abfall sinkt die Aktivität bis zur 6. Stunde nur geringfügig ab. Anschließend setzt nochmals ein vermehrter Komplementverbrauch ein (Abb. 22, Tab. 18).

4.2.3. Gruppe 4, 5 und 6

Die arteriovenösen Differenzen sind in den Gruppen 4 mit 6 weniger auffällig. Ein hoher Verlust an C'-Einheiten wird allerdings schon während der Vorbehandlung durch Immunseren und ALG festgestellt. Die C'-Einheiten liegen zu Anfang der Versuche um ein Drittel unter denen unbehandelter Empfänger. Im einzelnen kommt es in allen diesen Gruppen zum raschen Abfall in der ersten Stunde, dann einer Periode geringen Verbrauchs, bis schließlich zu Ende der Abstoßung die hämolytische Aktivität wieder absinkt (Abb. 22, Tab. 18).

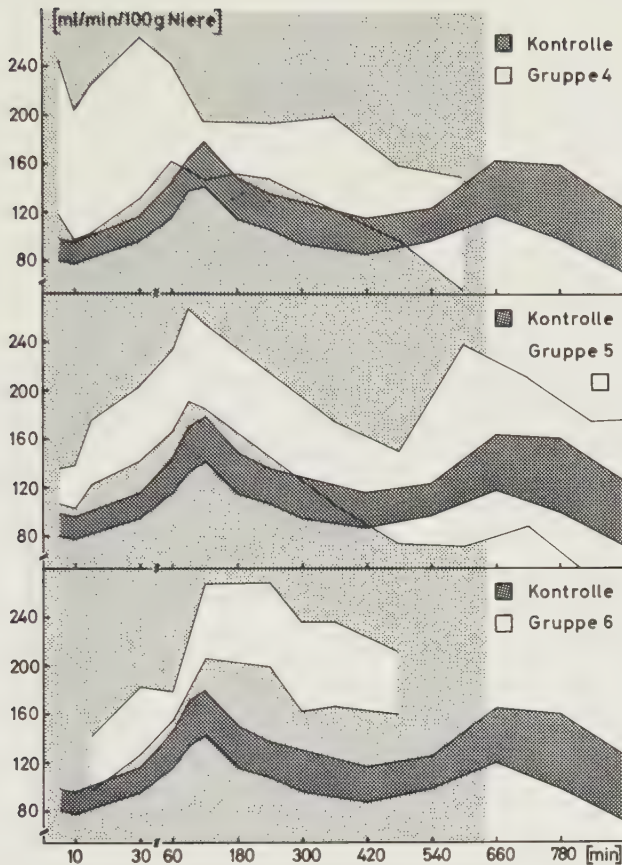


Abb. 12 Verhalten des RBF in ml/min 100g Niere e-vivo perfundierter Katzennieren. Die Nieren der Kontrollgruppe wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzen-serum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

Gruppe	3		4		5		6	
Zeit in Minuten	n		n		n		n	
5	15	89 ± 9	4	186 ± 64	7	123 ± 14	-	-----
10	9	87 ± 9	4	151 ± 53	7	123 ± 17	-	-----
15	9	93 ± 9	4	166 ± 61	7	150 ± 27	5	120 ± 22
30	15	107 ± 11	4	197 ± 66	7	174 ± 31	5	157 ± 28
60	14	131 ± 15	4	204 ± 40	7	200 ± 33	5	168 ± 12
90	14	152 ± 19	4	187 ± 30	7	229 ± 39	5	205 ± 22
120	15	160 ± 19	4	170 ± 24	7	221 ± 35	5	236 ± 30
180	14	133 ± 17	4	173 ± 21	-	-----	5	235 ± 35
240	14	122 ± 15	4	170 ± 23	7	180 ± 34	-	-----
300	11	113 ± 17	-	-----	-	-----	4	198 ± 37
360	-	-----	4	161 ± 39	6	140 ± 35	4	202 ± 34
420	8	103 ± 15	-	-----	-	-----	-	-----
480	-	-----	4	128 ± 31	6	113 ± 38	2	185 ± 25
540	6	110 ± 13	-	-----	-	-----	-	-----
600	-	-----	4	104 ± 46	4	155 ± 84	-	-----
660	4	141 ± 23	-	-----	-	-----	-	-----
720	-	-----	2	46 ± 13	3	150 ± 61	-	-----
780	4	130 ± 31	-	-----	-	-----	-	-----
840	-	-----	3	98 ± 27	3	112 ± 62	-	-----
900	3	98 ± 27	-	-----	2	110 ± 66	-	-----

Tab. 2 Verhalten des RBF in ml/min/100g Niere e-vivo perfundierter Katzensnieren. Die Nieren der Gruppe 3 (Kontrolle) wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden ($M_w \pm s_x$).

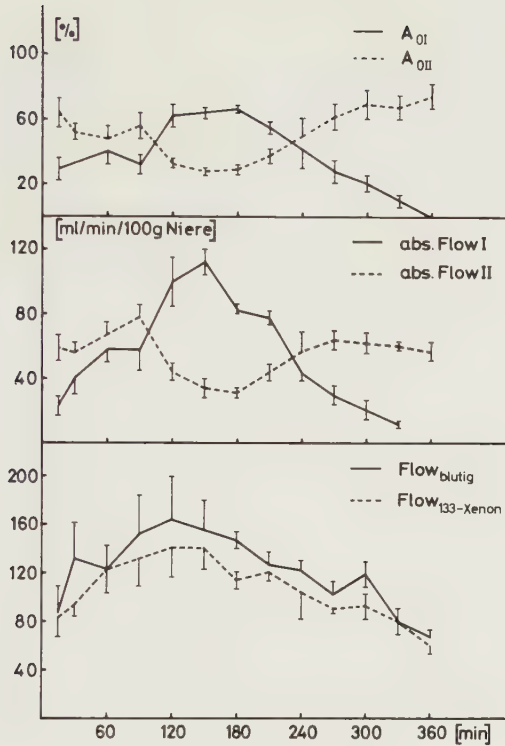


Abb. 13 Durchblutungsverhalten bei Perfusion von Katzen-
 niere mit Hundeblood unbehandelter Empfänger Gruppe A (n=5) (gute
 Durchblutung)
 Oben: Prozentuale Durchblutungsverteilung des 1. und 2.
 Kompartments A_{OI} und A_{OII}
 Mitte: Absoluter Flow des 1. und 2. Kompartments in ml/min/
 100 g Niere
 Unten: Vergleich der blutig und mit der ^{133}Xe -Methode be-
 stimmten Flowwerte in ml/min/100 g Niere

Zeit in Minuten	A _{0I} %	A _{0II} %	abs. Flow I	abs. Flow II	Flow _{blutig}	Flow _{Xenon}
15	29 ± 7	64 ± 9	24 ± 6	58 ± 8	88 ± 22	83 ± 16
30	32 ± 8	52 ± 5	41 ± 11	56 ± 6	134 ± 29	96 ± 9
60	40 ± 6	48 ± 7	58 ± 8	68 ± 7	123 ± 20	123 ± 20
90	32 ± 7	56 ± 8	58 ± 13	77 ± 8	152 ± 32	132 ± 22
120	62 ± 3	32 ± 2	100 ± 15	44 ± 5	165 ± 35	141 ± 24
150	64 ± 2	28 ± 2	112 ± 8	34 ± 6	156 ± 24	141 ± 18
180	66 ± 3	29 ± 3	82 ± 2	31 ± 3	148 ± 7	114 ± 6
210	55 ± 4	38 ± 4	78 ± 4	44 ± 5	128 ± 10	120 ± 6
240	42 ± 12	50 ± 10	44 ± 6	58 ± 11	125 ± 8	104 ± 21
270	28 ± 7	62 ± 8	30 ± 6	64 ± 6	104 ± 10	90 ± 3
300	21 ± 5	70 ± 9	21 ± 6	62 ± 6	119 ± 10	92 ± 10
330	10 ± 4	68 ± 7	12 ± 2	60 ± 2	80 ± 11	80 ± 8
360		75 ± 8		57 ± 6	67 ± 7	60 ± 7

Tab. 3 Durchblutungsverhalten bei Perfusion von Katzenieren mit Hundeblut unbehandelter Empfänger Gruppe A. Aufgeführt sind die prozentuale Durchblutungsverteilung des 1. und 2. Kompartments A_{0I} und A_{0II}, der absolute Flow des 1. und 2. Kompartments in ml/min/100g Niere und die blutig und mit der ¹³³Xe-Methode bestimmten Flowwerte in ml/min/100g Niere (n=5).

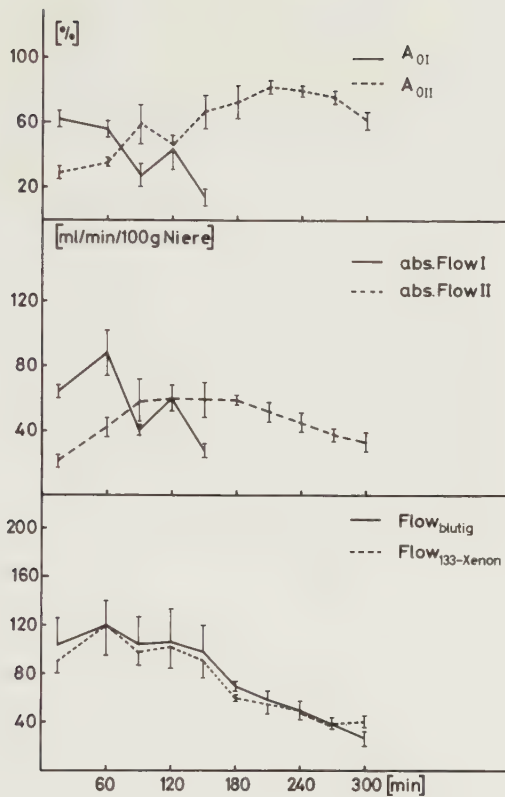


Abb. 14 Durchblutungsverhalten bei Perfusion von Katzen­nieren mit Hundeb­lut unbehandelter Empfänger Gruppe B (n=5) (schlechte Durchblutung)

Oben: Prozentuale Durchblutungsverteilung des 1. und 2. Kompartments A_{OI} und A_{OII}

Mitte: Absoluter Flow des 1. und 2. Kompartments in ml/min/100g Niere

Unten: Vergleich der blutig und mit der ^{133}Xe -Methode bestimmten Flowwerte in ml/min/100g Niere

Zeit in Minuten	A _{OI} %	A _{OII} %	abs. Flow I	abs. Flow II	Flow _{blutig}	Flow _{Xenon}
15	62 ± 5	29 ± 4	64 ± 4	21 ± 4	105 ± 21	89 ± 10
60	56 ± 5	35 ± 2	88 ± 14	42 ± 6	120 ± 20	120 ± 23
90	28 ± 7	59 ± 12	40 ± 3	58 ± 14	105 ± 22	98 ± 10
120	44 ± 10	46 ± 6	60 ± 8	60 ± 8	107 ± 28	103 ± 17
150	14 ± 5	67 ± 10	26 ± 4	59 ± 11	98 ± 21	91 ± 8
180		73 ± 10		59 ± 3	69 ± 4	60 ± 3
210		82 ± 4		51 ± 6	58 ± 6	55 ± 6
240		80 ± 3		45 ± 6	50 ± 8	50 ± 8
270		76 ± 4		38 ± 4	39 ± 4	39 ± 4
300		62 ± 5		33 ± 6	28 ± 6	40 ± 5

Tab. 4 Durchblutungsverhalten bei Perfusion von Katzennieren mit Hundeblut unbehandelter Empfänger

Gruppe B. Aufgeführt sind die prozentuale Durchblutungsverteilung des 1. und 2. Kompartments

A_{OI} und A_{OII}, der absolute Flow des 1. und 2. Kompartments in ml/min/100g Niere und die

blutig und mit der ¹³³Xe-Methode bestimmten Flowwerte in ml/min/100g Niere (n=5).

1
3
1

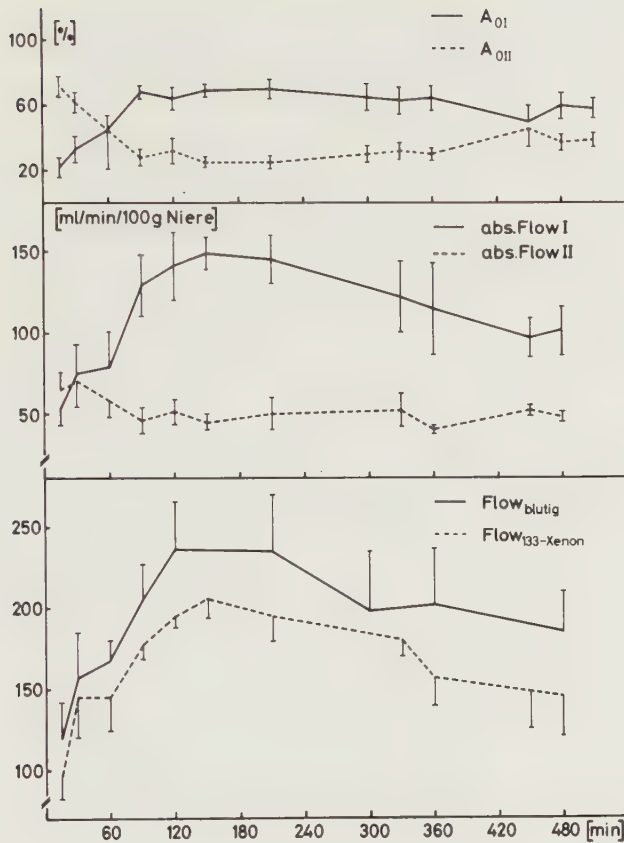


Abb. 15 Durchblutungsverhalten bei Perfusion von Katzen-
nieren mit Hundeblut ALG vorbehandelter Empfänger (n=5)
Oben: Prozentuale Durchblutungsverteilung des 1. und 2.
Kompartments A_{OI} und A_{OII}
Mitte: Absoluter Flow des 1. und 2. Kompartments in ml/
min/100g Niere
Unten: Vergleich der blutig und mit der ^{133}Xe -Methode be-
stimmten Flowwerte in ml/min/100g Niere

Zeit in Minuten	A _{OI} %	A _{OII} %	abs. Flow I	abs. Flow II	Flow _{blutig}	Flow _{Xenon}
15	22 ± 6	72 ± 6	53 ± 12	65 ± 10	120 ± 22	96 ± 14
30	33 ± 8	62 ± 6	75 ± 18	70 ± 15	157 ± 28	145 ± 25
60	45 ± 9	45 ± 22	79 ± 22	58 ± 9	168 ± 12	145 ± 25
90	68 ± 4	28 ± 5	129 ± 19	46 ± 8	205 ± 22	178 ± 10
120	64 ± 7	32 ± 8	141 ± 21	51 ± 8	236 ± 30	195 ± 8
150	69 ± 4	25 ± 3	149 ± 10	45 ± 5	-----	206 ± 12
210	70 ± 6	25 ± 4	145 ± 15	50 ± 10	235 ± 35	195 ± 15
300	65 ± 8	30 ± 5	-----	-----	198 ± 37	-----
330	63 ± 8	32 ± 5	122 ± 22	52 ± 10	-----	180 ± 10
360	64 ± 8	30 ± 5	115 ± 28	40 ± 2	202 ± 34	157 ± 17
450	50 ± 10	46 ± 10	97 ± 12	52 ± 3	-----	148 ± 23
480	60 ± 8	38 ± 5	101 ± 15	48 ± 3	185 ± 25	145 ± 25

Tab. 5 Durchblutungsverhalten bei Perfusion von Katzennieren mit Hundeblut ALG vorbehandelter Empfänger. Aufgeführt sind prozentuale Durchblutungsverteilung des 1. und 2. Kompartments A_{OI} und A_{OII}, der absolute Flow des 1. und 2. Kompartments in ml/min/100g Niere und die blutig und mit der ¹³³Xe-Methode bestimmten Flowwerte in ml/min/100 g Niere (n=5)

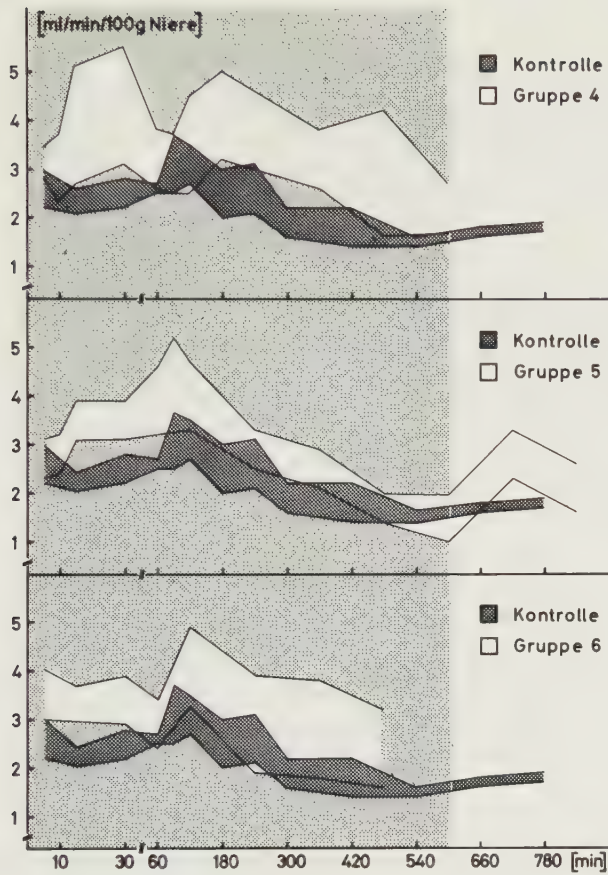


Abb. 16 O_2 -Verbrauch in ml/min/100g Niere e-vivo perfundierter Katzennieren. Die Nieren der Kontrollgruppe wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

Gruppe	3		4		5		6	
Zeit in Minuten	n		n		n		n	
5	10	2,6 ± 0,4	4	3,1 ± 0,3	7	2,7 ± 0,4	5	3,5 ± 0,8
10	--	-----	4	3,0 ± 0,7	7	2,8 ± 0,4	-	-----
15	10	2,4 ± 0,2	4	3,9 ± 1,2	7	3,5 ± 0,4	5	3,3 ± 0,4
30	10	2,5 ± 0,3	4	4,3 ± 1,2	7	3,5 ± 0,4	5	3,4 ± 0,5
60	10	2,6 ± 0,1	4	3,2 ± 0,6	7	3,9 ± 0,7	5	2,9 ± 0,5
90	10	3,1 ± 0,6	4	2,8 ± 0,3	7	4,4 ± 0,8	-	-----
120	10	3,1 ± 0,4	4	3,5 ± 1,0	7	4,0 ± 0,7	5	4,0 ± 0,9
180	10	2,5 ± 0,5	4	4,1 ± 0,9	-	-----	-	-----
240	9	2,6 ± 0,5	4	3,8 ± 0,8	7	2,9 ± 0,4	4	2,9 ± 1,0
300	8	1,9 ± 0,3	-	-----	-	-----	-	-----
360	--	-----	4	3,2 ± 0,6	6	2,5 ± 0,4	4	2,8 ± 1,0
420	4	1,8 ± 0,4	-	-----	-	-----	-	-----
480	-	-----	4	2,9 ± 1,3	6	1,7 ± 0,3	4	2,4 ± 0,8
540	2	1,5 ± 0,1	-	-----	-	-----	-	-----
600	-	-----	4	2,2 ± 0,5	4	1,5 ± 0,5	-	-----
660	2	1,7 ± 0,1	-	-----	-	-----	-	-----
720	--	-----	3	2,8 ± 0,5	3	2,8 ± 0,5	-	-----
780	2	1,8 ± 0,1	-	-----	-	-----	-	-----
840	-	-----	3	2,1 ± 0,5	3	2,1 ± 0,5	-	-----

Tab. 6 O₂-Verbrauch in ml/min/100g Niere e-vivo perfundierter Katzenmilien. Die Nieren der Gruppe 3 (Kontrolle) wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzen Serum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

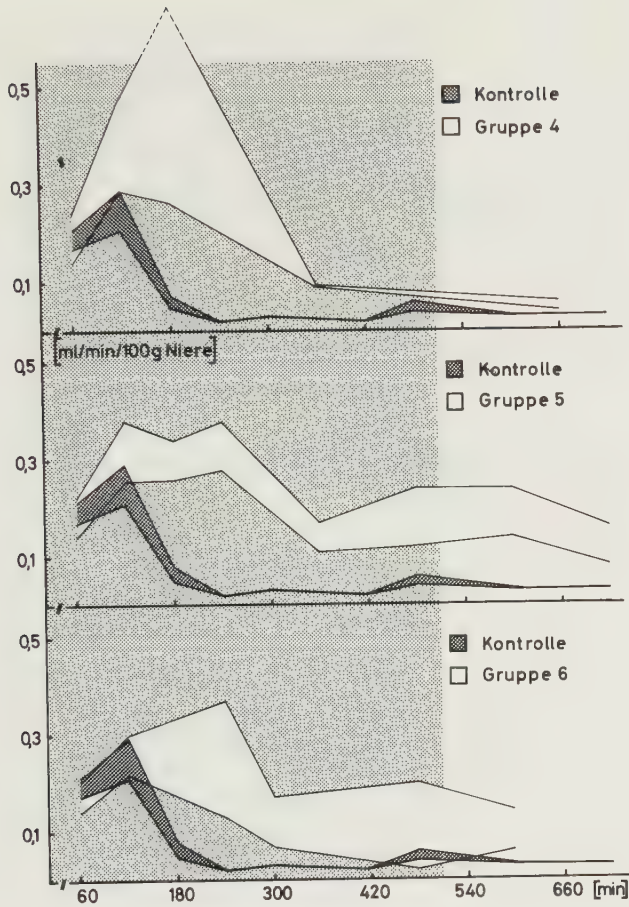


Abb. 17 Urinproduktion in ml/min/100g Niere e-vivo perfundierter Katzennieren. Die Nieren der Kontrollgruppe wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

Gruppe	3		4		5		6	
Zeit in Minuten	n		n		n		n	
60	18	0,19 ± 0,02	8	0,18 ± 0,04	12	0,18 ± 0,04	5	0,17 ± 0,03
120	16	0,25 ± 0,04	8	0,38 ± 0,10	13	0,32 ± 0,06	5	0,26 ± 0,04
180	10	0,06 ± 0,01	4	0,47 ± 0,20	14	0,30 ± 0,04	-	-----
240	8	0,02 ±	-	-----	8	0,33 ± 0,05	3	0,25 ± 0,12
300	13	0,03 ±	-	-----	-	-----	5	0,12 ± 0,05
360	-	-----	7	0,09 ±	12	0,14 ± 0,03	-	-----
420	6	0,02 ±	-	-----	-	-----	-	-----
480	8	0,05 ± 0,01	-	-----	8	0,18 ± 0,06	5	0,11 ± 0,09
600	10	0,03 ±	-	-----	6	0,19 ± 0,05	5	0,10 ± 0,04
660	-	-----	8	0,05 ± 0,01	-	-----	-	-----
720	6	0,03 ±	-	-----	4	0,12 ± 0,04	-	-----

Tab. 7 Urinproduktion in ml/min/100g Niere e-vivo perfundierter Katzensnieren. Die Nieren der Gruppe 3 (Kontrolle) wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

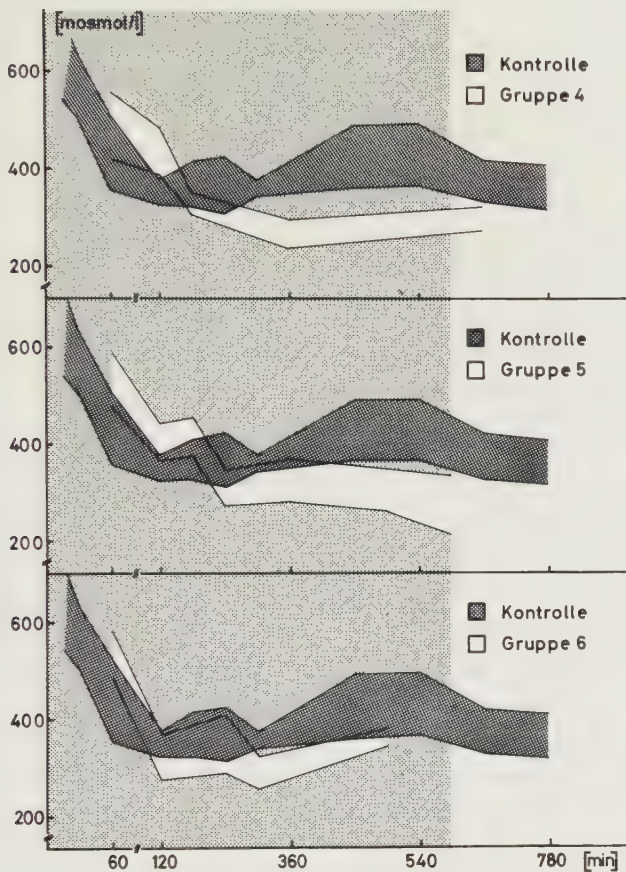


Abb. 18 Osmolarität in mosmol/l im Urin e-vivo perfundierter Katzen-
nieren.

Die Nieren der Kontrollgruppe wurden von unbehandelten Hunden
perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-
anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweine-
serum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

Gruppe	3		4		5		6	
Zeit in Minuten	n		n		n		n	
15	4	635 ± 90	-	-----	-	-----	-	-----
30	12	572 ± 68	-	-----	-	-----	-	-----
60	8	434 ± 75	6	487 ± 68	9	536 ± 53	5	542 ± 40
120	14	348 ± 26	6	436 ± 46	9	403 ± 38	5	320 ± 42
180	8	370 ± 43	4	328 ± 24	9	416 ± 42	-	-----
240	10	370 ± 54	-	-----	7	310 ± 37	5	352 ± 61
300	7	361 ± 16	-	-----	-	-----	3	288 ± 34
360	-	-----	5	264 ± 30	8	326 ± 44	-	-----
420	8	426 ± 64	-	-----	-	-----	-	-----
480	-	-----	-	-----	6	303 ± 40	5	360 ± 18
540	8	427 ± 64	-	-----	-	-----	-	-----
600	-	-----	-	-----	4	271 ± 59	-	-----
660	4	374 ± 46	4	300 ± 30	-	-	-	-
780	4	362 ± 46	-	-	-	-	-	-

Tab. 8 Osmolarität in mosmol/l im Urin e-vivo perfundierter Katzensnieren. Die Nieren der Gruppe 3 (Kontrollgruppe) wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

Zeit in Minuten	Prot. (g%)	K ⁺	Ösmol. (mosmol/l)	LDH (mU/ml)	GOT
n	n	n	n	n	n
5	-----	5 3,6 ± 0,4	6 292 ± 10	4 58 ± 6,0	4 10,3 ± 1,7
10	4,4 ± 0,5	-----	-----	4 70 ± 11,0	-----
15	-----	-----	-----	4 90 ± 8,0	-----
30	4,4 ± 0,3	6 3,4 ± 0,4	7 290 ± 9	-----	4 18,0 ± 5,1
60	4,8 ± 0,3	8 3,4 ± 0,1	8 315 ± 12	4 70 ± 4,0	4 17,0 ± 3,2
90	4,0 ± 0,2	-----	-----	-----	4 18,3 ± 3,6
120	3,8 ± 0,3	5 3,4 ± 0,1	8 308 ± 13	-----	4 21,3 ± 4,6
180	-----	4 3,7 ± 0,3	8 314 ± 10	-----	4 26,0 ± 7,1
240	3,2 ± 0,4	4 4,3 ± 0,5	6 315 ± 13	-----	4 25,5 ± 2,8
300	3,5 ± 0,5	-----	3 285 ± 12	4 80 ± 6,0	-----
360	-----	4 3,5 ± 0,2	3 284 ± 13	-----	4 31,1 ± 7,6
420	3,5 ± 0,1	5 3,9 ± 0,4	5 276 ± 15	-----	-----
480	3,3 ± 0,6	-----	-----	-----	4 26,3 ± 5,7
540	3,3 ± 0,7	5 3,9 ± 0,3	4 287 ± 17	4 68 ± 3,0	-----
600	2,9 ± 0,4	-----	-----	-----	4 21,3 ± 5,2
660	-----	5 3,8 ± 0,4	4 271 ± 16	-----	-----
780	3,0 ± 0,3	3 4,7 ± 0,5	5 302 ± 20	4 90 ± 5,0	4 20,3 ± 1,8
					4 26,5 ± 6,5

Tab. 9 Verhalten von Gesamtprotein, Kalium, Osmolarität, LDH und GOT im venösen Serum der Empfängerhunde der Gruppe 3 (Kontrolle) nach Passage e-vivo perfundierter Katzensnieren.

Zeit in minuten	Prot. (g%)		K ⁺ (mval/l)		Osmol. (mosmol/l)		LDH (mU/ml)		GOT (mU/ml)	
	n		n		n		n		n	
15	2	0,6 ± 0,4	-	-----	4	635 ± 90	4	53,7 ± 10,2	4	30,8 ± 5,2
30	8	1,0 ± 0,3	7	16,2 ± 2,7	12	572 ± 68	-	-----	-	-----
60	7	0,6 ± 0,2	9	13,5 ± 3,3	8	434 ± 75	4	29,3 ± 5,7	4	16,2 ± 4,7
120	5	0,3 ± 0,2	9	15,2 ± 4,4	14	348 ± 26	-	-----	-	-----
180	2	0,2 ± 0,1	7	11,4 ± 2,4	8	370 ± 43	-	-----	-	-----
240	5	1,8 ± 0,7	-	-----	10	370 ± 54	-	-----	-	-----
300	7	1,3 ± 0,6	-	-----	7	361 ± 16	2	10,5 ± 5,5	3	11,3 ± 4,7
420	6	1,2 ± 0,4	5	12,4 ± 1,9	8	426 ± 64	-	-----	-	-----
540	-	-----	4	10,3 ± 1,8	8	427 ± 64	-	-----	-	-----
660	4	1,7 ± 0,5	2	10,6 ± 0,8	4	374 ± 46	2	3,4 ± 2,0	2	3,4 ± 2,0
780	3	1,9 ± 0,5	2	9,7 ± 0,1	4	362 ± 46	-	-----	-	-----
900	4	2,7 ± 0,2					2	2,0 ± 1,0	2	2,0 ± 1,0

Tab. 10 Verhalten von Protein, Kalium, Osmolarität, LDH und GOT im Urin der Gruppe 3 (Kontrollen)
e-vivo perfundierter Katzensnieren.

Zeit in Minuten	Ü/P K ⁺		Ü/P Prot.		U/P Osmol.	
	n		n		n	
30	5	3,8 ± 1,1	7	0,21 ± 0,06	11	2,1 ± 0,2
60	8	4,2 ± 1,2	5	0,08 ± 0,03	8	1,4 ± 0,2
120	3	4,6 ± 1,7	3	0,05 ± 0,02	13	1,2 ± 0,1
180	3	2,8 ± 1,3	3	0,21 ± 0,17	6	1,3 ± 0,2
300	3	3,6 ± 0,3	6	0,36 ± 0,15	6	1,3 ± 0,2
420	4	3,3 ± 0,6	6	0,33 ± 0,10	4	1,1 ± 0,1
540	4	3,1 ± 0,5			3	1,0 ± 0,1

Tab. 11 Verhalten des Urin-Plasma-Quotienten (U/P) von Kalium, Protein und Osmolarität der Gruppe 3 (Kontrollen) e-vivo perfundierter Katzennieren.

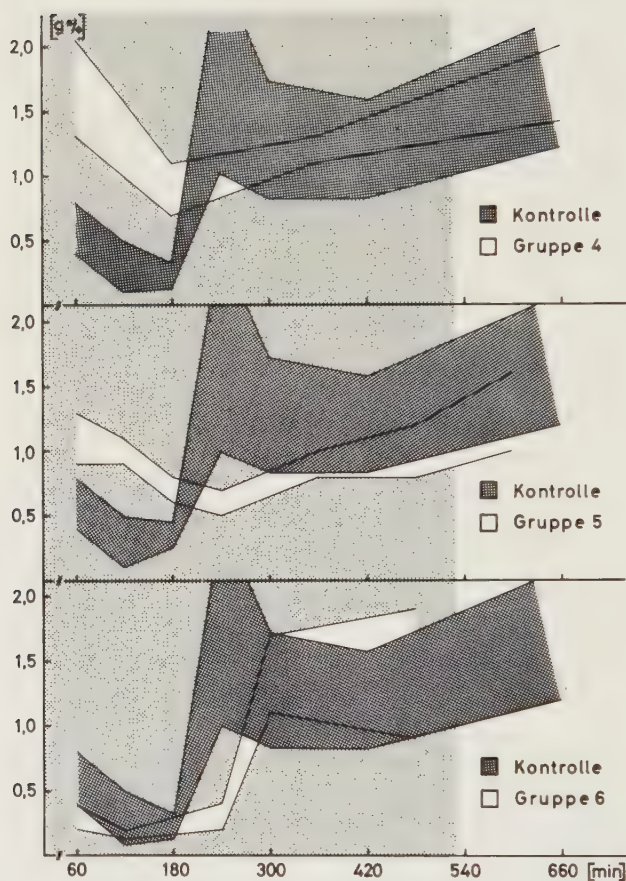


Abb. 19 Proteinurie in g% e-vivo perfundierter Katzennieren. Die Nieren der Kontrollgruppe wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

Gruppe	3		4		5		6	
Zeit in Minuten	n		n		n		n	
60	7	$0,62 \pm 0,2$	6	$1,7 \pm 0,4$	8	$1,1 \pm 0,2$	5	$0,3 \pm 0,1$
120	5	$0,33 \pm 0,2$	6	$1,3 \pm 0,3$	8	$1,0 \pm 0,1$	5	$0,2 \pm 0,02$
180	2	$0,24 \pm 0,1$	4	$0,9 \pm 0,2$	8	$0,7 \pm 0,1$	-	-----
240	5	$1,81 \pm 0,8$	-	-----	8	$0,6 \pm 0,1$	5	$0,3 \pm 0,1$
300	7	$1,26 \pm 0,6$	-	-----	-	-----	3	$1,4 \pm 0,3$
360	-	-----	4	$1,2 \pm 0,1$	8	$0,9 \pm 0,1$	-	-----
420	6	$1,23 \pm 0,4$	-	-----	-	-----	-	-----
480	-	-----	-	-----	5	$1,0 \pm 0,2$	5	$1,4 \pm 0,5$
600	-	-----	-	-----	5	$1,3 \pm 0,3$	-	-----
660	4	$1,66 \pm 0,5$	4	$1,7 \pm 0,3$	-	-----	-	-----

Tab. 12 Proteinurie in g% e-vivo perfundierter Katzennieren. Die Nieren der Gruppe 3 (Kontrolle) wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

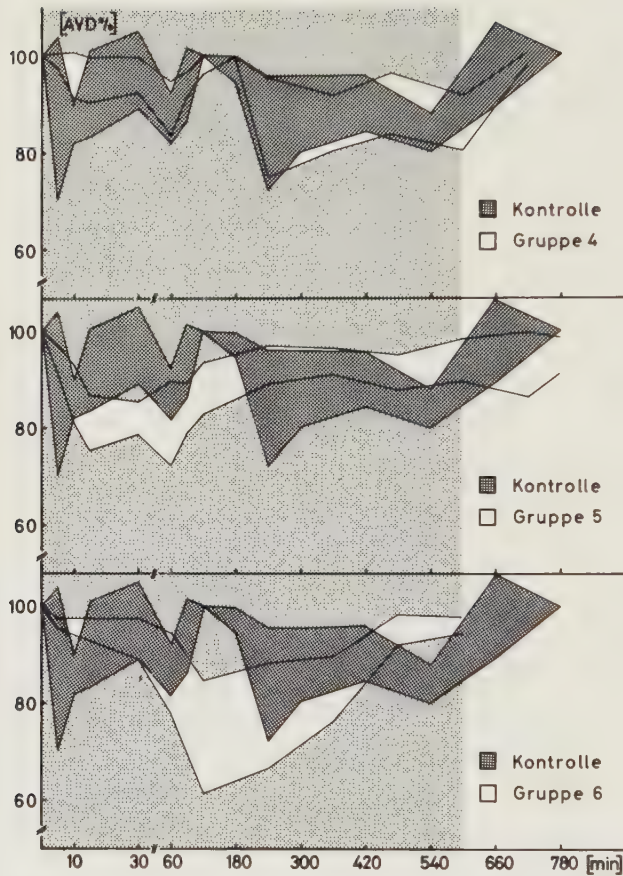


Abb. 20 Anzahl der Leukozyten in % der arterio-venösen Differenz (AVD) nach Passieren von e-vivo perfundierten Katzennieren. Die Nieren der Kontrollgruppe wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger Hunde-anti-Katzeneserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

Gruppe	3		4		5		6	
Zeit in Minuten	n		n		n		n	
5	7	87 ± 16,5	4	99 ± 1,3	7	94 ± 3,1	5	96 ± 1,2
10	7	86 ± 3,9	4	96 ± 4,5	7	87 ± 6,0	-	-----
15	6	92 ± 8,5	4	95 ± 4,7	7	81 ± 5,5	-	-----
30	6	96 ± 8,0	4	96 ± 3,8	7	82 ± 3,3	5	93 ± 4,3
60	7	87 ± 5,2	4	89 ± 5,8	7	81 ± 8,4	5	86 ± 8,4
90	5	94 ± 7,8	4	94 ± 2,4	7	84 ± 5,3	-	-----
120	3	100 ±	4	98 ± 1,8	7	88 ± 4,1	5	73 ± 11,8
180	4	97 ± 2,8	4	100 ±	-	-----	-	-----
240	4	84 ± 11,7	4	85 ± 10,4	7	93 ± 2,4	4	77 ± 10,5
300	2	88 ± 7,5	-	-----	-	-----	-	-----
360	-	-----	4	86 ± 5,8	6	94 ± 3,7	4	83 ± 6,5
420	4	93 ± 5,6	-	-----	-	-----	-	-----
480	-	-----	4	90 ± 6,4	6	91 ± 3,8	4	95 ± 2,3
540	3	83 ± 3,8	-	-----	-	-----	-	-----
600	-	-----	4	87 ± 5,9	4	94 ± 4,3	2	96 ± 1,5
660	2	98 ± 8,5	-	-----	-	-----	-	-----
720	-	-----	2	99 ± 1,0	3	93 ± 6,8	-	-----
780	2	100 ±	3	95 ± 3,6	3	95 ± 3,6	-	-----
900	2	100 ±	2	99 ± 0,7	2	99 ± 0,7	-	-----

Tab. 13 Anzahl der Leukozyten in % der arterio-venösen Differenz (AVD) nach Passieren von e-vivo perfundierten Katzenrinnen. Die Nieren der Gruppe 3 (Kontrolle) wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

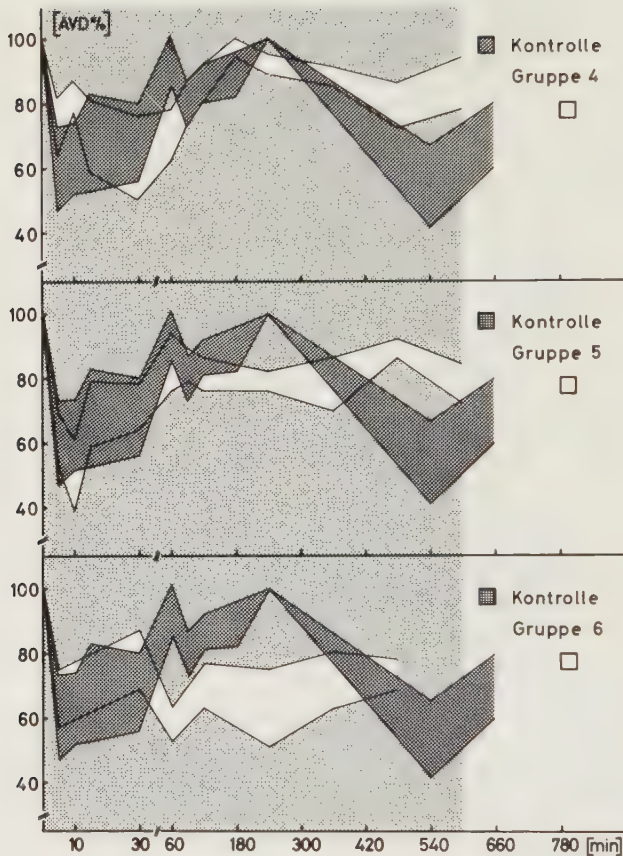


Abb. 21 Anzahl der Thrombozyten in % der arterio-venösen Differenz (AVD) nach Passieren von e-vivo perfundierten Katzennieren. Die Nieren der Kontrollgruppe wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

Gruppe	3		4		5		6	
Zeit in Minuten	n		n		n		n	
5	7	60 ± 13,1	4	73 ± 8,5	7	61 ± 8,0	5	66 ± 8,9
10	7	63 ± 11,1	4	82 ± 5,1	7	50 ± 11,4	-	-----
15	5	68 ± 14,8	4	70 ± 11,3	7	69 ± 10,1	-	-----
30	7	68 ± 12,4	4	63 ± 13,3	7	71 ± 7,3	5	78 ± 8,7
60	7	93 ± 8,2	4	70 ± 7,8	7	85 ± 9,2	5	58 ± 5,1
90	5	80 ± 7,0	4	80 ± 7,0	7	84 ± 5,4	-	-----
120	6	86 ± 6,0	4	86 ± 6,0	7	82 ± 6,3	5	70 ± 7,3
180	4	89 ± 7,0	4	97 ± 2,8	-	-----	-	-----
240	3	100 ± 8,4	4	92 ± 3,0	6	79 ± 3,0	4	62 ± 12,3
360	-	-----	4	88 ± 3,0	6	78 ± 7,7	4	72 ± 9,3
480	-	-----	4	79 ± 7,3	6	89 ± 3,0	4	69 ± 8,9
540	2	56 ± 11,9	-	-----	-	-----	-	-----
600	-	-----	4	86 ± 8,0	4	79 ± 6,2	-	-----
660	2	70 ± 10,0	-	-----	-	-----	-	-----
720	-	-----	3	94 ± 3,8	3	93 ± 3,3	-	-----
780	-	-----	3	93 ± 3,3	3	93 ± 3,3	-	-----

Tab. 14 Anzahl der Thrombozyten in % arterio-venösen Differenz (AVD) nach Passieren von e-vivo perfundierten Katzensnieren. Die Nieren der Gruppe 3 (Kontrolle) wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

Zeit	X-Haggl.	CFAB-Leber	CFAB-Niere
vor Transpl.	$3,6 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,9$	$4,2 \pm 1,4$
nach Transpl.	$3,8 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,9$	$4,2 \pm 1,4$
Tag 6	$8,2 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,8$	$8,0 \pm 0,8$
Tag 12	$9,2 \pm 1,0$	$6,8 \pm 0,5$	$8,7 \pm 0,6$
Tag 21	$8,0 \pm 0,6$	$7,0 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,4$

Tab. 15 Zunahme der Xenohämagglutinine gegen Katzenerythrozyten und komplementbindenden Gewebsantikörper gegen Katzenleber und Katzenniere im Serum von Hunden nach Katzennierentransplantation.

Zeit in Minuten	X-Haggl. Katzen-RBC	X-CFAB Katzeniere	X-CFAB Katzenleber	X-Haggl. Schweine-RBC	X-Haggl. Ratten-RBC	Serum-protein g%
0	2,6 ± 0,6	4,5 ± 0,6	3,0 ± 1,0	4,7 ± 1,0	8,5 ± 0,3	4,4 ± 0,4
1	2,0 ± 0,5	3,7 ± 0,8	2,5 ± 1,2	4,4 ± 1,1	8,5 ± 0,3	4,9 ± 0,5
5	2,6 ± 0,4	3,7 ± 0,8	2,5 ± 0,8	4,4 ± 1,1	8,5 ± 0,3	4,4 ± 0,2
60	2,2 ± 0,4	3,2 ± 0,3	2,5 ± 0,9	3,5 ± 0,6	8,8 ± 0,4	4,0 ± 0,2
300	1,0 ± 0,4	3,7 ± 0,5	2,2 ± 0,9	4,3 ± 0,6	8,3 ± 0,4	3,5 ± 0,4
600	1,0 ± 0,4	3,0 ± 0,5	2,2 ± 0,9	4,3 ± 0,7	7,8 ± 0,6	2,9 ± 0,4
	39 %	67 %	73 %	91 %	91 %	65 %

Tab. 16 Präformierte natürliche Antikörper im Serum von Empfängerrhunden der Gruppe 3 (Kontrollen) nach e-vivo Perfusion. Dargestellt sind die Xeno-Hämagglutinine gegen Katzenerythrozyten, komplementbindende Antikörper gegen Katzenieren- und Katzenleberantigen, Xeno-Hämagglutinine gegen Schweine- und Rattenerythrozyten in Titerstufen -log 2; das Gesamtprotein in g%. Die unterste Zeile gibt den prozentualen Abfall der Antikörper und des Proteins gegenüber Ausgangswerten wieder.

Gruppe	3	4	5	6
Zeit in Minuten	n = 5	n = 3	n = 3	n = 3
0	2,6 ± 0,6	3,0 ±	4,5 ± 0,5	3,5 ± 0,5
1	2,0 ± 0,5	2,5 ± 0,5	4,0 ± 0,6	3,0 ± 1,0
5	2,6 ± 0,4	3,0 ±	4,0 ± 0,6	4,0 ± 1,0
60	2,2 ± 0,4	3,0 ±	3,7 ± 0,7	3,5 ± 1,5
300	1,0 ± 0,4	2,0 ±	3,7 ± 0,3	3,5 ± 1,5
600	1,0 ± 0,4	2,0 ±	3,5 ± 0,5	3,0 ± 1,0
	39 %	67 %	78 %	86 %

1 58 1

Tab. 17 Verhalten der Xenohämagglutinine gegen Katzenerythrozyten im Serum von Empfängern der Gruppen 3 mit 6 (Titerstufen in - log 2). Die unterste Zeile gibt den prozentualen Abfall gegenüber Ausgangswerten an.

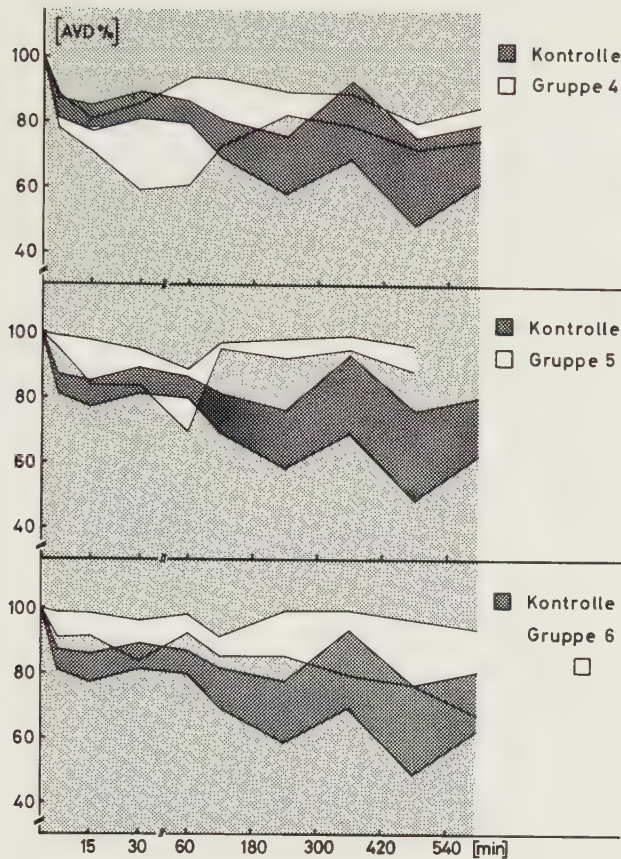


Abb. 22 Verbrauch von hämolytischer Komplementaktivität in % der arterio-venösen Differenz (AVD) (C'-H-50) während e-vivo Perfusion von Katzennieren. Die Nieren der Kontrollgruppe wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

Gruppe	3		4		5		6	
Zeit in Minuten	n		n		n		n	
5	8	84 ± 2,9	4	83 ± 5,0	3	97 ± 2,2	4	95 ± 4,3
15	8	81 ± 3,9	4	76 ± 4,9	3	91 ± 6,6	4	95 ± 3,5
30	7	85 ± 3,8	4	72 ± 13,2	3	89 ± 5,5	4	90 ± 6,2
60	7	83 ± 3,5	4	77 ± 14,5	2	79 ± 9,5	4	95 ± 3,3
120	8	75 ± 6,1	3	83 ± 9,5	2	96 ± 1,0	4	88 ± 3,1
240	6	67 ± 9,0	4	86 ± 3,5	3	95 ± 2,6	4	92 ± 3,6
360	3	81 ± 12,0	4	84 ± 4,8	2	97 ± 1,6	3	89 ± 6,7
480	4	62 ± 14,0	3	76 ± 4,0	2	92 ± 3,4	3	86 ± 10,4
600	3	71 ± 8,8	3	79 ± 5,8			2	80 ± 13,5

Tab. 18 Verbrauch von hämolytischer Komplementaktivität in % der arterio-venösen Differenz (AVD) von C'-H-50 während e-vivo Perfusion von Katzenmilien. Die Nieren der Gruppe 3 (Kontrolle) wurden von unbehandelten Hunden perfundiert, bei der Gruppe 4 waren die Empfänger mit Hunde-anti-Katzenserum, bei der Gruppe 5 mit Hunde-anti-Schweineserum und bei der Gruppe 6 mit ALG vorbehandelt worden.

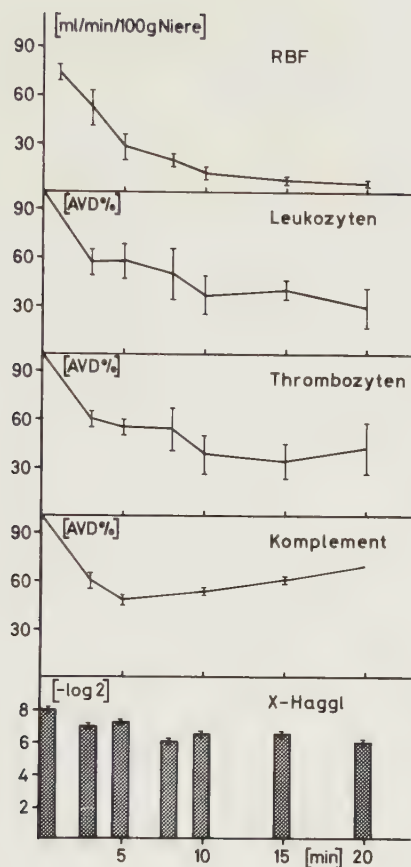


Abb. 23 Verhalten von RBF in ml/min/100g Niere, Leukozyten, Thrombozyten, Komplementaktivität in % der arterio-venösen Differenz (AVD) und der Xeno-Hämagglutinine in $-\log 2$ während e-vivo Perfusion von Katzennieren durch Hunde der Gruppe 2 (second-set).

Zeit in Minuten	RBF (ml/min/100g)	Leukozyten (AVD in %)	Thrombozyten (AVD in %)	Komplement (AVD in %)
	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5
1	73,7 ± 4,7	-----	-----	-----
3	53,2 ± 11,2	56,5 ± 8,1	60,1 ± 4,9	60,1 ± 4,5
5	28,4 ± 8,1	57,9 ± 10,9	55,4 ± 4,7	47,9 ± 3,5
8	20,1 ± 5,6	49,9 ± 16,3	54,3 ± 12,9	-----
10	11,7 ± 3,8	37,2 ± 11,5	38,5 ± 11,9	52,6 ± 0,6
15	7,7 ± 1,5	40,4 ± 6,2	34,3 ± 11,4	59,6 ± 1,1
20	5,8 ± 0,8	30,4 ± 11,5	42,1 ± 15,6	69,4 ± 0,2

Tab. 19 Verhalten von RBF in ml/min/100g Niere, Leukozyten, Thrombozyten und Komplement-aktivität in % der arterio-venösen Differenz (AVD) während e-vivo Perfusion von Katzenmilien der Gruppe 2 (second-set).

Zeit in Minuten	X-Haggl Katzen-RBC	X-CFAB Katzeniere	X-CFAB Katzenleber
0	8,0 ± 0,6	8,3 ± 0,3	7,0 ± 0,4
3	7,0 ± 0,6	7,3 ± 0,8	4,6 ± 1,2
5	7,2 ± 0,7	8,0 ± 1,0	5,3 ± 1,2
8	6,0 ± 0,7	8,0 ± 1,0	5,3 ± 1,2
10	6,5 ± 0,4	8,3 ± 0,3	4,6 ± 1,8
15	6,5 ± 0,3	6,5 ± 0,5	3,0 ± 1,0
20	6,0 ± 0,4	6,5 ± 0,5	3,5 ± 1,4
	20 %	22 %	50 %

Tab. 20 Präformierte natürliche Antikörper im venösen Efflux von Katzenieren der Gruppe 2 während e-vivo Perfusion. Dargestellt sind die Xeno-hämagglutinine gegen Katzenerythrozyten, sowie komplementbindende Antikörper gegen Katzenieren- und Katzenleberantigen in Titerstufen -log 2. Die unterste Zeile gibt den prozentualen Abfall der Antikörper gegenüber Ausgangswerten wieder.

D. DISKUSSION

1. Präformierte natürliche Antikörper (PNAK)

Das Schicksal eines transplantierten Organs ist gewöhnlich die Abstoßung. Ausgenommen von dieser Regel sind nur Auto-transplantate und Transplantate zwischen isogenen Tieren, d.h. genetisch völlig gleichen Individuen. In allen anderen Spender-Empfängerkombinationen bestehen - auch bei Identität der bekannten Blutgruppenmerkmale - Unterschiede im Muster der Transplantations- oder Histokompatibilitätsantigene (H-Antigene), die auf der Zelloberfläche nachweisbar sind und mit immunkompetenten Zellen oder Antikörper reagieren. Diese Antigendifferenzen lassen den Empfänger das Transplantat als "fremd" erkennen. Man kann annehmen, daß je weniger H-Antigene zwischen Spender und Empfänger übereinstimmen, umso heftiger die folgende transplantatzerstörende Immunreaktion sein wird. Findet dieser Vorgang innerhalb von 24 bis 48 Stunden statt, spricht man von einer hyperakuten Abstoßung. Bei menschlichen Nierenallotransplantaten wurde eine derartige Abstoßungsform wiederholt beschrieben (11,18,48,54). In jedem Fall konnten präformierte Antikörper im Empfängerserum nachgewiesen werden. Ihre Entstehung führte man auf eine vorausgegangene Sensibilisierung durch Schwangerschaften, Bluttransfusionen und wiederholten Nierentransplantationen zurück. STARZL vermutete wegen des ähnlichen histopathologischen Bildes der abgestoßenen Nieren eine generalisierte SHWARTZMANN-Reaktion (108). Heute gilt der Nachweis präformierter Antikörper gegen Spendergewebe als Kontraindikation für die klinisch angewandte Nierentransplantation.

Auch in xenogenen Systemen spielt die humorale Transplantatabstoßung eine wichtige Rolle. Von besonderer Bedeutung sind hier die sog. praeformierten natürlichen Antikörper (PNAK). Üblicherweise wird ein Antikörper als das Produkt einer antigenen Stimulation definiert. Im Gegensatz zu allen anderen Antikörperklassen ist nicht bekannt, welche bzw. ob überhaupt Antigene die Bildung PNAK hervorrufen. Ihre weite, bisher wenig beachtete Verbreitung läßt wichtige immunbiologische Aufgaben vermuten. Nach MICHAEL (73) sind dies hauptsächlich:

- 1) die Abwehr bakterieller und viraler Infekte
- 2) die Erkennung einer fremden Substanz, damit diese wie ein Antigen behandelt wird und
- 3) die Teilnahme am Abstoßungsvorgang fremder Transplantate.

In einem großen Teil der bisher im xenogenen System beobachteten Abstoßungsarten konnte eine Beteiligung praeexistenter Antikörper in Form von Xenohämagglutininen (X-Haggl), Xeno-leucagglutininen (X-Laggl) und xenogenen komplementbindenden Gewebsantikörpern (X-CB-AK) nachgewiesen werden. HAMMER (37) untersuchte PNAK bei mehr als 50 Spezies in fünf verschiedenen zoologischen Ordnungen. Die Ergebnisse deuten auf eine enge Korrelation zwischen der Titerhöhe PNAK und dem zoologischen Verwandtschaftsgrad. Gegen Mitglieder einer zoologischen Familie treten keine PNAK auf, ausgenommen die Primaten, die starke Isoagglutinine besitzen. Innerhalb einer Ordnung steigen mit zunehmender Disparität die PNAK an. Die Titer der gleichen zoologischen Ordnung sind immer niedriger als die zwischen verschiedenen Ordnungen. Einschränkung muß erwähnt werden, daß eine Vorhersage der Titerhöhe nicht möglich ist, da auch innerhalb einer Spezies starke Titterschwankungen auftreten. Volle Bestätigung erfuhren diese in-vitro-Studien durch die experimentelle xenogene Nierentransplantation. Es konnte gezeigt werden, daß die Überlebenszeit transplanterter Organe mit steigender Titerhöhe abnimmt (Abb. 24).

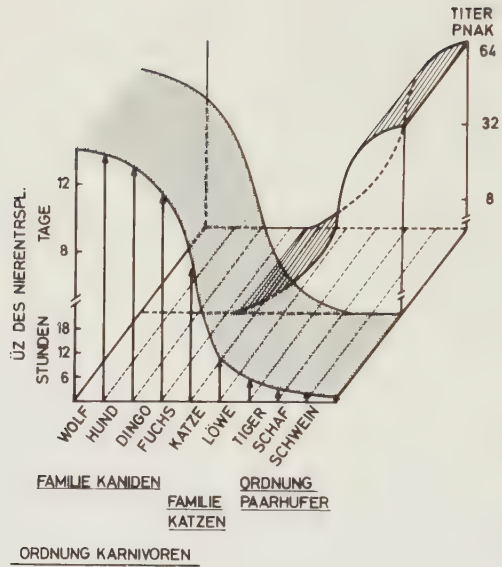


Abb. 24 Systematische Darstellung der Beziehung zwischen der Überlebenszeit xenogener Nierentransplantate und der Höhe PNAK gegen Spendergewebe im Serum der Empfänger.

Innerhalb einer zoologischen Familie, z.B. Fuchs-Hund, werden Transplantate nach 6 bis 7 Tagen abgestoßen (100). PNAK sind nicht nachweisbar. Die Überlebenszeit und der vorherrschende zelluläre Abstoßungstyp erinnern an ein allogenes System. Zur Abgrenzung wird dieser Abstoßungstyp "paraakut" genannt. Außerhalb einer zoologischen Familie, z.B. Katze-Hund, werden niedrige Titer PNAK nachgewiesen und der Abstoßungsmodus nimmt überwiegend humoralen Charakter an, die zelluläre Komponente tritt in den Hintergrund. Die Transplantate überleben bis zu 24 Stunden. Wird die Grenze der zoologischen Ordnung überschritten, z.B. Schwein-Hund, steigt die Titerhöhe PNAK weiter an, mit der Folge, daß das Transplantat innerhalb weniger Minuten zerstört wird. In diesem Fall werden neben der cytotoxischen Antikörperwirkung noch andere, nicht immunologische Faktoren für die schnelle Abstoßung verantwortlich gemacht (39,40). Es ergeben sich also deutliche Unterschiede im zeitlichen Ablauf einer hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion. Abstoßungsreaktionen, die dem System Katze-Hund entsprechen, werden als "verzögert hyperakut" bezeichnet.

Während der Hämoperfusion der Katzenniere kommt es zu einem Abfall praeformierter Antikörper. Wie aus Tab. 16 ersichtlich, werden nur Antikörper gegen Katzenantigene von der xenogenen Niere absorbiert. Die größte Abnahme wird mit 61% bei den Hämagglutininen beobachtet, gefolgt von den komplementbindenden Antikörpern gegen Katzenniere und Katzenleber, die mit 33% bzw. 27% kaum Unterschiede aufweisen. Andere Heteroantikörper - wie gegen Schwein und Ratte - bleiben weitgehend unbeeinflusst. Dies läßt auf eine Speziespezifität, aber keine Organspezifität der getesteten Antikörper schließen. Der prozentual höchste Titerabfall erfolgt parallel mit dem höchsten Komplementverbrauch in den ersten Minuten. Gleich zu Beginn der Hämoperfusion wird eine komplementaktivierende Antigen-Antikörperreaktion, die sich hauptsächlich am Gefäßendothel abspielt, zum Trigger schwerer Mikrozirkulationsstörungen. Nach einer Stunde ist das primär humorale Geschehen beendet, ohne daß das Organ wie im System Schwein-Hund völlig zerstört wäre. Auf die Möglichkeit einer zellulären Beteiligung wird im Abschnitt ALG näher eingegangen.

Die Entstehung PNAK ist bis heute Gegenstand der Diskussion. Welcher Mechanismus kann dafür verantwortlich gemacht werden, daß im Serum zahlreiche Antikörper auftreten, obwohl eine spezifische Immunisierung nicht vorausgegangen sein kann? Die Frage, ob ein antigener Reiz die Bildung PNAK auslöst, wird unterschiedlich beantwortet. Manche Autoren glauben, PNAK sind genetisch determiniert und völlig unabhängig von antigenen Stimulation, sie seien vielmehr Produkte einer physiologischen Entwicklung der Serumglobuline (zit. n. 73). Demgegenüber steht die Behauptung, PNAK unterliegen einem antigenen Reiz. Die Vorstellung, daß solche Antikörper eher durch heterologe als durch homologe Stimulation entstehen, wird durch ihre geringere Spezifität unterstützt. Als wahrscheinlichste Stimuli kommen Antigene in der Nahrung oder Mikroorganismen der physiologischen Darmflora und der Umgebung des Individuums in Betracht (37,43,121).

Die außerordentlich weite Verbreitung PNAK veranlaßte dazu (36) die Möglichkeit eines Fossilverhaltens anzunehmen. Da nach der "clonal selection theory" Antikörper gegen körpereigene Strukturen nicht entstehen können, nehmen mit Abnahme der zoologischen Verwandtschaft Antikörper gegen fremde oder fossile Antigene zu. Je mehr derartige fossile Antigene eines Tieres sich von denen eines anderen unterscheiden, desto höher müssen die gemessenen Antikörper sein. Diese Theorie würde die steigenden Antikörpertiter mit steigender zoologischer Disparität erklären. Eine wichtige Frage betrifft die Spezifität PNAK. Nimmt man an, daß PNAK von einer Vielzahl antigenen Stimuli in der Umgebung provoziert werden, muß sich das auf ihre Spezifität auswirken. Solche Antikörper reagieren mit vielen Antigenen auf Kosten der Bindungsfestigkeit und damit der Cytotoxizität. Dies wird deutlich, vergleicht man "first-set" und "second-set"-Reaktion der xenogenen Nieren. Bei der second-set-Reaktion zerstören provozierte, hochspezifische Antikörper das Transplantat innerhalb von 15 Minuten, bei der first-set-Reaktion verläuft die Abstoßung wesentlich langsamer. Unter diesem Aspekt wäre die hyperakute Abstoßung in weit-entfernt verwandten Systemen weniger auf die Spezifität, als auf die größeren Antikörpermengen zurückzuführen. Neben der unspezifischen Antigenstimu-

lierung spricht noch ein zweiter Punkt für eine geringere Spezifität PNAK. Viele Autoren rechnen PNAK zu IgM-Fraktion (37,43,73,103). Aus Gründen der Phylo- und Ontogenese kann angenommen werden, daß die Bildung von IgM eine primitivere und weniger spezifische Immunantwort darstellt. Trotz ihrer nachgewiesenen Cytotoxizität erscheinen IgM-Moleküle auf eine vorübergehende Schutzwirkung ausgerichtet zu sein, bis spezifischere IgM-Globuline synthetisiert werden. Im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen aus Absorptionsstudien, die PNAK als relativ spezifisch ausweisen. Durch Absorption mit Erythrozyten können nur Xenohämagglutinine, aber keine Leucagglutinine entfernt werden. Erythrozyten einer Spezies absorbieren vollständig Hämagglutinine jeder anderen Spezies der gleichen zoologischen Familie (37). Perfundiert man Schweinenieren mit Hundeblood, fallen, wie im System Katze-Hund, nur die speziesspezifischen Antikörper ab. Speziesunspezifische Antikörper werden von der xenogenen Niere nicht absorbiert. Verfolgt man nach der Perfusion den Titerverlauf, steigen sowohl speziesspezifische als auch speziesunspezifische Antikörper an (43). Dies legt die Vermutung nahe, daß spezifische PNAK unspezifisch induziert worden sind. Ein derartiger Mechanismus wurde in der Literatur beschrieben (73).

PNAK stellen ein wesentliches Hindernis für die Transplantation xenogener Organe beim Menschen dar. Bis auf den nächstverwandten Schimpansen werden bei jeder Spezies PNAK gefunden (37,103). Die beiden Serien von REEMTSMA und STARZL (93,107) hatten den Charakter von Experimenten am Menschen, selbst wenn man berücksichtigt, daß sich die Patienten im terminalen Stadium der Urämie befanden und humane Spender nicht verfügbar waren. Solange es nicht gelingt, die cytotoxische Wirkung PNAK auszuschalten, erscheinen weitere Xeno-Transplantationsserien beim Menschen nicht gerechtfertigt.

2. Komplement

Die biologischen Folgen einer Antigen-Antikörperreaktion werden weniger von der Primärreaktion als vielmehr von der Aktivierung eines komplexen humoralen Effektorsystems bestimmt, welches man als Komplement C' bezeichnet. Komplement ist eine

körpereigene Substanz und besteht aus neun verschiedenen Serumproteinen C1-C9. Wird Komplement aktiviert, reagieren die neun Faktoren in einer ganz bestimmten Reihenfolge, analog dem Vorgang der Blutgerinnung. Zur Zeit sind zwei Wege der Komplementaktivierung bekannt (19). Der eine, der sog. klassische Weg, wird ausgelöst durch Kontakt von C1 mit Immunkomplexen, die Antikörper der IgG- oder IgM-Klasse enthalten. Dabei sind zwei benachbarte IgG-Moleküle oder ein IgM-Molekül zur Aktivierung ausreichend. Der zweite Weg, der sog. Properdinweg, kann durch natürlich vorkommende Polysaccharide, Lipopolysaccharide und IgA-Aggregate ausgelöst werden. Daß diese Form einer nicht immunologischen, unspezifischen Komplementaktivierung auch bei xenogener Organabstoßung ablaufen kann, wurde von SCHILLING und PRATSCHKE gezeigt (91,101).

Im xenogenen System wird, gemessen am Verlust hämolytischer Aktivität C-H-50, ein hoher Komplementverbrauch beobachtet (33,36,57,85). Aus diesem Grund wurden zahlreiche Versuche unternommen durch Hemmung des Komplementsystems die hyperakute Abstoßungsreaktion abzuschwächen. Durch Dekomplementierung mit Kobragift konnte die Abstoßungsreaktion significant verzögert werden (75). KUX verhinderte die Komplementaktivierung durch Infusion einer Natriumcitratlösung in die Nierenarterie. Für die Dauer der Infusion traten keine Zeichen einer Abstoßung auf. Nach Infusionsende wurden die mit Hundeblut perfundierten Schweinenieren innerhalb von 5 bis 25 Minuten abgestoßen (57). Ebenso wurde EDTA, das wie Citrat Komplement durch Bindung von Calciumionen inaktiviert mit Erfolg angewandt (9). Vergleichbar der C3-Inaktivierung durch Kobragift, läßt sich auch die C4-Komponente durch einen spezifischen Inaktivator, sog. "shark-Inaktivator", eliminieren, mit ähnlich guten Ergebnissen wie der C3-Inaktivierung (50). Auch die C5-Komponente ist für den normalen Ablauf einer hyperakuten Abstoßungsreaktion von Bedeutung (122). Transplantiert man dagegen Hundenieren auf Kaninchen mit angeborenem C6-Mangel, werden die Nieren genauso schnell abgestoßen wie von Kaninchen mit intaktem Komplementsystem (70). Das bedeutet, daß die ersten fünf C-Komponenten ohne Beteiligung von C6 mit C9 eine hyperakute Abstoßung auslösen können.

An Hand dieser Ergebnisse sind verschiedene Möglichkeiten einer Komplementwirkung denkbar. Werden alle neun Komponenten aktiviert, resultiert eine direkte Schädigung der Zellmembran. Die folgende Elektrolytstörung und osmotisch bedingte intrazelluläre Flüssigkeitsansammlung führt zum Zelltod. Daneben existiert, wie die Versuche mit C-6-Mangel-Kaninchen zeigen, eine Reihe ebenso wirkungsvoller komplementabhängiger Mechanismen, die eine funktionelle und/oder organische Gefäßläsion verursachen. Dabei tritt der Zelltod nicht durch eine direkte Zellwandschädigung, sondern sekundär durch Hypoxie ein. So entsteht bei der Komplementaktivierung ein Spaltprodukt mit anaphylaktischer Wirkung (65), andere Spaltprodukte setzen vasoaktive Substanzen aus Thrombozyten und Mastzellen frei (98). Besondere Bedeutung kommt jenen Komplementkomplexen und Spaltprodukten zu, die die Blutgerinnung aktivieren und chemotaktisch auf Leukozyten und Makrophagen wirken (6,98).

Im xenogenen System Katze- Hund läßt sich eine arteriovenöse Differenz der hämolytischen Komplementaktivität nachweisen. Da die Blutproben direkt aus der Nierenvene entnommen werden, ist ein intrarenaler Verbrauch anzunehmen. Der höchste Komplementverbrauch wird in den ersten 60 Minuten beobachtet. Im gleichen Zeitraum erfolgt die größte Abnahme der Antikörpertiter. Die zeitliche Koinzidenz kann als Komplementaktivierung durch Reaktion der PNAK mit den Transplantationsantigenen interpretiert werden.

3. Thrombozyten

Die hyperakute Abstoßungsreaktion xenogener Nierentransplantate kann als Folge einer durch Antikörper und Komplement verursachten Koagulopathie des renalen Gefäßsystems aufgefaßt werden. Im Bereich der Mikrozirkulation entstehen durch Plättchenaggregate lokale Durchblutungsstörungen, die sich bei fortschreitender Gefäßobliteration bis zum Endstadium der ischämischen Rindennekrose ausbreiten.

Die Plättchenaggregation kann durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden. Man fand, daß Ag-Ak-Reaktionen eine visköse Metamorphose der Thrombozyten mit nachfolgender Aggregation verursachen können (12,84). MOVAT beobachtete die Freisetzung

von ADP bei der Phagozytose von Immunkomplexen (77). ADP bewirkt zusammen mit Calcium und anderen im Plasma enthaltenen Cofaktoren eine Thrombozytenaggregation. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Reaktion PNAK mit den Oberflächenantigenen der Gefäße. Die komplementverbrauchende Ag-Ak-Reaktion zerstört die Endothelschicht und legt die Basalmembran frei. Elektronenmikroskopische Bilder zeigten, daß als frühestes Abstoßungszeichen eine Trennung der Endothelzellen nachweisbar ist (24). Damit ist die für die Plättchenaggregation wichtige Voraussetzung der unphysiologischen Oberfläche gegeben, an die sich die Thrombozyten mit ihren Pseudopodien anlagern (82). Wird ein Transplantat hyperakut abgestoßen, vollzieht sich die Plättchenaggregation sehr rasch nach Revaskularisierung. LOEWENHAUPT beschrieb Thrombozytenaggregate in den peritubulären Kapillaren 10 Minuten nach Anastomosierung (67). In eigenen Versuchen wird die größte arteriovenöse Differenz in den ersten 15 Minuten beobachtet. Ca. 30% der Thrombozyten werden in der xenogenen Niere abgefangen. Allerdings gelingt ihr histologischer Nachweis wegen visköser Metamorphose und Lyse nur selten und nie im erwarteten Ausmaß. Zusätzlich zur Gefäßverlegung beeinträchtigen die Thrombozyten die Transplantatfunktion durch Substanzen, die bei ihrem Zerfall frei werden. Histamin erhöht die Gefäßpermeabilität, Serotonin wirkt vaso-konstriktorisch und Plättchenfaktor 3 aktiviert das Intrinsic-system. Außer über Plättchenfaktor 3 wird die Gerinnung durch Gewebsthromboplastin in Gang gesetzt. Ein Verbrauch von Faktor V, VII, Fibrinogen und Prothrombin wurde nachgewiesen (33,96). Versuche, Thrombozyten in ihrer Funktion zu hemmen, beeinflussen die hyperakute Abstoßung in unterschiedlichem Maße. Dextran, das durch Abnahme der Plättchenadhäsionskraft die Aggregation reduziert, verlängerte die Überlebenszeit xenogener Transplantate signifikant (32). Mit gleichem Effekt wurde Aspirin, das die Freisetzung von ADP und Serotonin verhindert, und Cinanserin als Serotoninantagonist eingesetzt (68). SLAPAK erreichte mit einem Antiplättchenserum weniger gute Ergebnisse (105).

4. Leukozyten

In den histologischen Schnitten der Katzennieren ist der Nach-

weis von Leukozyten ein regelmäßiger Befund. Die zum Teil ausgeprägte Granulozytenvermehrung findet sich vornehmlich in den intertubulären Kapillaren und den Kapillarschlingen der Glomeruli. Anhand arteriovenöser Differenzen wird deutlich, daß Leukozyten in der xenogenen Niere abgefangen werden.

Infiltrate polymorphkerniger Neutrophiler (PMN) wurden bei sensibilisierten allogenen und xenogenen Nierentransplantaten beschrieben (53,83,97,119). Bei menschlichen Nierenallotransplantaten ist eine frühzeitig einsetzende PMN-Infiltration mit einer schlechten Prognose verbunden. WILLIAMS berichtete, daß sechs von sieben Allotransplantaten hyperakut abgestoßen werden, wenn Biopsien eine Stunde nach Transplantationsbeginn PMN-Infiltrate aufweisen (121). Wird die Zahl zirkulierender Leukozyten gesenkt, überleben xenogene Nieren- und Hauttransplantate länger (71,122).

Die PMN-Infiltration ist eine Folge der chemotaktischen Wirkung, die während der Komplementaktivierung entsteht. Im einzelnen werden dafür C3a, C5a und der Komplex C567 verantwortlich gemacht (42). C3b induziert Phagocytose und Degranulation. Durch Freisetzung lysosomaler Enzyme tragen die Leukozyten zur Zerstörung des Transplantats bei. Die protektive Wirkung membranstabilisierender Substanzen untermauert diese Theorie (80).

5. Nierendurchblutung

Verfolgt man die Abstoßung xenogener Nierentransplantate, stehen hämodynamische Veränderungen ganz im Vordergrund. Sie treten auf bevor andere Zeichen einer gestörten Nierenfunktion manifest werden und deuten auf das Gefäßsystem als den ersten Angriffspunkt der Abstoßungsreaktion hin. Die Ursache der Durchblutungsstörungen liegt in einem komplexen Zusammenspiel von Ischämie, Vasospasmus, Gewebsödem und morphologischen Alterationen.

Die physiologische Durchblutungsmenge beträgt pro 100g Nierengewebe und Minute 400 ml (56). Davon durchströmen ca 85% die Nierenrinde, ca 14% die Rinden-Mark-Zone und nur 1% das Nierenmark (114). Wesentlich geringere Durchblutungsvolumina werden in xenogenen Systemen gemessen. In eigenen Versuchen liegen die höchsten Flowwerte um 200 ml/min/100g Niere. Ähnlich niedri-

ge Durchblutungsraten werden im allogenen System während akuter Abstoßungskrisen beobachtet (11).

Der Verlauf der Flowkurve läßt zwei Perioden verminderter Perfusion abgrenzen. Eine erste reversible Phase unmittelbar nach Revaskularisierung und eine zweite irreversible Phase nach 120 Minuten. In den second-set-Versuchen kommt es wie im entfernt verwandten System zum rapiden Abfall und Sistieren des RBF nach 10 bis 20 Minuten, die erste Erholungsphase wird nicht beobachtet. Anhand der Xenonauswaschkurve geht die frühe Durchblutungs-minderung zu Lasten des ersten Kompartments, d.h. die Perfusion der Nierenrinde ist besonders gestört. Hierfür sind immunologische Reaktionen nur zum Teil verantwortlich, da eine weitere Abnahme des RBF nicht eintritt, sondern im Gegenteil eine Verbesserung der Nierendurchblutung und Nierenfunktion beobachtet wird. Für ein nicht immunologisches Geschehen spricht auch ein ähnliches Flowverhalten bei Nierenautotransplantaten (95). Deshalb müssen andere Faktoren diskutiert werden.

Von vielen Autoren wird ein Gefäßspasmus beschrieben. MITCHELL wies auf den Effekt der Denervierung hin (74). Die hauptsächlich im Rindenbereich gelegene Ischämie wird durch die reichere Innervation der corticalen Gefäße erklärt. Wichtiger als Denervierung scheint die Freisetzung vasoaktiver Substanzen zu sein. MOORE fand während akuter Abstoßungskrisen eine deutliche Erhöhung des histaminbildenden Enzyms Histidindecaboxylase (76). Histamin verursacht durch Steigerung der Gefäßpermeabilität ein interstitielles Ödem, das vor allem die dünnwandigen Venen komprimiert. Zusätzlich vermag Histamin andere vasoaktive Substanzen wie Serotonin und Kinine freizusetzen. Trotz Denervierung kann eine transplantierte Niere die Reninsekretion aufrecht erhalten. Im xenogen System Schwein-Hund fand sich ein akuter Anstieg von Renin, Angiotensin I und Angiotensin II im venösen Efflux (10). Es liegt nahe, daß das außerordentlich stark vasokonstriktorisches wirkende Angiotensin II einen Vasospasmus auslösen kann. Auf die Bedeutung einzelner Komplementkomponenten in diesem Zusammenhang wurde oben hingewiesen. Mit zunehmender Perfusionsdauer machen sich in der zweiten Phase die Folgen der Immunreaktion bemerkbar. Der Flow fällt bis zum Versuchsende kontinuierlich auf minimale Werte ab.

Endothelläsionen mit nachfolgender Thrombosierung führen zu ausgedehnter Ischämie.

Seit den Untersuchungen von TOBIAS ist das Prinzip bekannt mit Hilfe inerte Gase die Durchblutung von Organen zu messen (116). Zur Bestimmung der renalen Perfusion und der intrarenalen Perfusionsverteilung wurde 1963 von THORNBURN ⁸⁵Krypton eingesetzt (113). Durch Kompartimentanalyse der extern registrierten Auswaschkurven lassen sich sowohl die Gesamtdurchblutung als auch die intrarenale Durchblutungsverteilung einzelner Kompartimente errechnen (13). Autoradiographisch und mit Hilfe der Kamerasequenzszintigraphie gelang eine morphologische Zuordnung der Kompartimente I und II zur Nierenrinde und Rindenmarkzone (13). Der anatomische Bezug zum III. und IV. Kompartiment wird unterschiedlich beurteilt (95,116). In unseren Versuchen zeigte ein Vergleich der blutig und der mit der ¹³³Xenon-Auswaschmethode bestimmten Flowwerte eine gute Korrelation, bei einer konstanten Erniedrigung der mit der Edelgasmethode bestimmten Werte um 20%. Eine derartige Verminderung wurde auch von anderen Autoren beschrieben (20). Als Ursache ist zu diskutieren, daß mit ¹³³Xenon nur der nutritive Flow erfaßt wird, d.h. ausschließlich Blut, das durch die Kapillaren fließt, vermag ¹³³Xenon aus dem Parenchym auszuwaschen. Arteriovenöse Anastomosen werden von der Methode nicht erfaßt. Solche Shunts wurden im allogenen System beschrieben (3). Somit könnte ein Teil des Blutes unter Umgehung der glomerulären Durchblutung direkt von der Rinde zum Mark umgeleitet werden.

Zusätzlich bietet die ¹³³Xenon-Methode den Vorteil durch Kompartimentanalyse die intrarenale Durchblutungsverteilung erfassen zu können. Die Änderung der intrarenalen Durchblutungsverteilung ist einer der empfindlichsten Parameter, die den Beginn einer akuten Abstoßung anzeigen. Die absolute Perfusion des ersten Kompartiment nimmt ab, zunächst bedingt durch eine Verlängerung der HWZ_1 und damit einer Verminderung des spezifischen Flow, dann durch Abnahme des prozentualen Anteils des ersten Kompartiment (A_{01}) an der Gesamtdurchblutung (95). Gleichzeitig erhöht sich der Anteil des zweiten Kompartiment am Gesamtflow. Die gefundenen Veränderungen sind allerdings

keine spezifischen Zeichen einer Abstoßungsreaktion. Gleiche Auswaschkurven werden z.B. bei Hypotension und Dehydratation beschrieben (95). Sie können auch, wie die eigenen Versuche zeigen, bei experimentell bedingter Nierenschädigung durch operative Manipulation auftreten. Erst durch Verlaufsuntersuchungen läßt sich eine Abstoßung sicher diagnostizieren und von Veränderungen der Nierendurchblutung anderer Genese abgrenzen.

6. Sauerstoffverbrauch

Eine funktionstüchtige Niere benötigt 8-9 ml Sauerstoff pro Minute und 100g Nierengewebe. Davon verbraucht die Nierenrinde den überwiegenden Teil, nur 0,3 ml werden vom Nierenmark aufgenommen. Liegt die Durchblutung über 200 ml, besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen Sauerstoffverbrauch und Durchblutung (55). Den entscheidenden Faktor in dieser Abhängigkeit bildet die Resorption des Natriums, das durch aktiven Transport zu 99% von den Tubuluszellen aus dem Primärharn aufgenommen wird. Bei einem Anstieg der Nierendurchblutung erhöht sich das Glomerulumfiltrat und damit die in die Tubuli filtrierte Natriummenge. Durch die dann vermehrte Natriumresorption steigt der Sauerstoffverbrauch der Niere in gleicher Weise wie die Durchblutung. Die Folge davon ist, daß die arteriovenöse O_2 -Differenz nahezu konstant bleibt; sie liegt bei durchschnittlich 1,5 Vol%. Auf Grund der engen Beziehung zwischen O_2 -Verbrauch und Nierendurchblutung kann die Durchblutung bis auf etwa ein Drittel der Norm abfallen, ohne daß ein O_2 -Mangel auftreten muß (14). Sinkt die Durchblutung unter 200 ml, dann besitzt die Proportionalität zwischen O_2 -Verbrauch und Durchblutung keine Gültigkeit mehr.

Der O_2 -Verbrauch der xenogenen Nieren liegt bei den Kontrollen zur Zeit der besten Durchblutung bei durchschnittlich 2,5 ml/min/100g Niere, bei den vorbehandelten Tieren bei durchschnittlich 3,2 ml/min/100g Niere. In Anbetracht der obigen Erläuterungen kann die für die aktiven Transportfunktionen notwendige Energie von den Katzennieren nicht aufgebracht werden, denn allein für die Aufrechterhaltung der Organstruktur werden 2,6 ml O_2 /min/100g Niere benötigt (14). Eine echte Nierenfunk-

tion tritt, wenn überhaupt, dann nur kurzfristig und in sehr begrenztem Maße auf. Durch ihren ungewöhnlich langen Verlauf bieten die peritubulären Kapillaren einen günstigen Angriffspunkt für immunologisch und nicht-immunologisch bedingte Reaktionen. Der frühzeitige Ausfall der Konzentrierfähigkeit deutet auf einen schnellen Untergang der Tubuluszellen hin.

7. Proteinurie und Histurie

Die glomeruläre Basalmembran verhindert das Übertreten höhermolekularer Substanzen des Blutes in den Primärharn. Proteine, die unter physiologischen Bedingungen filtriert werden, erscheinen nur zu einem geringen Teil im Urin. Ca. 99% der filtrierten Menge wird vom proximalen Tubulussystem durch Pinozytose wieder resorbiert (14). Eine gestörte glomeruläre Permeabilität erlaubt die Passage von Plasmaproteinen in Mengen, die die begrenzte tubuläre Kapazität der Proteinreabsorption überschreitet. Daraus resultiert eine pathologische Proteinurie. Je größer der glomeruläre Membrandefekt, umso höher wird das Molekulargewicht der im Urin auftretenden Proteine sein.

Im xenogenen System wird als Zeichen einer schweren Funktionsstörung schon frühzeitig eine massive Proteinurie beobachtet. Im System Katze-Hund treten, ähnlich der biphasischen Flowkurve, zwei Perioden erhöhter Proteinausscheidung auf. Die erste Periode erstreckt sich vom Beginn der Hämoperfusion bis zur 180. Minute. Die Ursache der anfänglichen Eiweißausscheidung kann als Folge des operativen Geschehens und einer Ischämiereaktion des Transplantats erklärt werden. Mit Verbesserung der Nierendurchblutung erholt sich das Transplantat allmählich und die Eiweißausscheidung nimmt ab. Höhermolekulare Substanzen (gamma-Globuline) werden noch nicht nachgewiesen. Die zweite Periode setzt nach drei Stunden ein. Sekundäre Folgen der Ag-Ak-Reaktion wie Thrombozyten- und Leukozytenaggregate verursachen eine intrarenale Durchblutungsumverteilung zu Gunsten der medullären Anteile. Durch die kortikale Ischämie werden die Nephronen umgangen, das Ultrafiltrat verringert sich, gleichzeitig setzt eine sprunghaft ansteigende, irreversible Proteinurie ein. Nach sechsständiger Hämoperfusion sind die glomerulären

Basalmembranen so schwer geschädigt, daß jetzt auch gamma-Globuline im Urin nachweisbar werden.

Unter "Histurie" versteht man das Auftreten von Fremdprotein im Urin. Diese Proteine enthalten antigene Faktoren, die mit monospezifischen Antiseren gegen Spenderserumproteine dargestellt werden können. Ähnlich wie nach Allotransplantation in den ersten Tagen Höchstwerte von allogenem Nierenprotein im Urin gefunden wird, scheint auch in der Xenotransplantation eine Ausschwemmung von Nierengewebe in der ersten Zeit der Abstoßungsreaktion besonders stark zu sein (5,36,90). Im System Katze-Hund werden bereits nach 5 Minuten Höchstwerte erreicht. Nach sechs Stunden ist Histurie kaum mehr nachweisbar. Das frühe Auftreten zusammen mit pathologischen Läsionen am Tubulussystem, wie sie histologische Untersuchungen zeigen, unterstützen die Annahme, daß Histurie im xenogenen System vor allem eine Folge der Ischämie ist.

8. Enhancement

Die unspezifischen Immunsuppressiva, die zur Zeit klinisch und experimentell Anwendung finden, sind mit zahlreichen, z.T. schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Die Abwehrkraft eines Empfängers wird nicht nur gegen die Antigene des Transplantats, sondern auch gegen alle anderen Antigene, besonders die mikrobieller Art, geschwächt. Häufige Todesursache nach Transplantation sind Infektionen und nicht die Folgen der Abstoßung. Außerdem zeigen neuere Analysen von Transplantationsstatistiken keine weitere Verbesserung der Überlebenszeit mit der herkömmlichen Immunsuppression (52). Im Mittelpunkt des Interesses steht die Suche nach einer spezifischen Immuntherapie, die den Empfänger das Transplantat tolerieren läßt, gleichzeitig aber seine Reaktionsfähigkeit gegen alle anderen Antigene erhält. Neben Immunparalyse und Immuntoleranz findet das "Enhancement" immer mehr Beachtung.

Um die Jahrhundertwende wurden zahlreiche Versuche unternommen durch Injektion von Tumorextrakten eine Immunität der Empfänger zu erreichen. Dabei machte man in einigen Fällen eine überraschende Beobachtung. Anstatt der erwarteten Tumorabstoßung trat eine vergrößerte Angehrate und ein gesteigertes Tumorstadium bei den vorbehandelten Tieren auf. 1933 wurde von

CASEY für dieses Phänomen der Begriff "Enhancement" eingeführt, der wörtlich übersetzt "Vergrößerung" bedeutet. In weiteren, intensiven Forschungen fand man, daß Enhancement durch gamma-Globuline verursacht wurde. Damit war die immunologische Natur des Phänomens bewiesen. Offenbar konnten bestimmte Antikörper immunsuppressiv in die Immunantwort eingreifen. Es lag nahe, dieses Prinzip auch auf normale Gewebe, wie z.B. Nierentransplantate, zu übertragen. Durch spezifische Antikörper, sog. enhancing- oder blocking antibodies, die direkt gegen die H-Antigene des Spenders gerichtet sind, sollte eine Transplantatabstoßung verzögert oder gar verhindert werden.

Enhancement kann aktiv und passiv erzeugt werden. Von aktivem Enhancement spricht man, wenn transplantatverlängernde enhancing Antikörper nach Applikation des Antigens vom Empfänger selbst gebildet werden. Dabei müssen Dauer der Applikation, sowie Art und Menge des Antigens berücksichtigt werden. Als Antigene dienen lebende oder tote Zellen, Zellfragmente und lösliche Proteine. Daß durch die verabreichten Antigenmengen keine Toleranz, d.h. ein spezifisches Fehlen der Immunantwort, sondern Enhancement erzeugt wurde, beweist das Auftreten blockierender Aktivitäten im Empfängerserum und ihr Fehlen nach Splenektomie (27).

Werden einem Transplantatempfänger Serum, gamma-Globuline oder gamma-Globulinfraktionen von einem vorher aktiv immunisiertem Spender verabreicht, spricht man von passivem Enhancement. Von Bedeutung für erfolgreiches passives Enhancement ist ein ausreichend hochtitriges Serum, das Intervall zwischen Seruminjektion und Transplantation und die applizierte Serummenge. Das meist geübte Immunisierungsschema besteht in einer einmaligen, niedrig dosierten Antikörpergabe unmittelbar nach Transplantationsende.

Bei zahlreichen Spezies, wie Ratte, Kaninchen, Hund, Pavian, Mensch, wurde Enhancement mit unterschiedlichem Erfolg angewandt. Als Transplantate dienten Niere, Herz, Leber und Haut. Ergebnisse nach passivem Enhancement bei allogener und xeno-gener Spezieskombination sollen im Folgenden erläutert werden. 1968 wurde erstmals über erfolgreiches Enhancement von Nierenallotransplantaten bei Ratten berichtet. Die Überlebenszeit

betrug 164 bis 231 Tage (Kontrolle 17 Tg.), histologisch bestanden keine Abstoßungszeichen, die Kreatininwerte lagen im Normbereich (110). FRENCH und BATCHELOR konnten diese Ergebnisse bestätigen (29). Beide Gruppen verabreichten hohe Serumdosen in mehreren Einzelgaben vor und nach Transplantation. Die Beobachtung, daß auch kleine und kleinste Serummengen Enhancement auslösen, wurde wiederholt bestätigt (1,109). Die unbeschränkte Annahme von Nierenallotransplantaten bei der Ratte wurde in anderen Speziessystemen nicht gefunden. Neben der Verwendung von Inzuchtstämmen, deren H-Antigenmuster nur wenige Unterschiede aufweisen, scheinen Ratten eine komplementabhängige Resistenz gegenüber der hyperakuten Abstoßung zu besitzen. Erst nach Zugabe von xenogenem Komplement läuft eine derartige Reaktion ab (31).

MC DOWALL untersuchte die Wirksamkeit von passiven Enhancement auf allogene Nierentransplantate beim Kaninchen (69). Er fand, daß hohe Dosen gewöhnlich eine hyperakute Transplantatabstoßung hervorriefen, während kleinere Dosen entweder keinen sichtbaren Effekt oder Enhancement zur Folge hatten. Die Ursache der hyperakuten Abstoßung lag in einer durch cytotoxische Alloantikörper ausgelösten Komplementaktivierung. Entfernte man durch Pepsinspaltung den cytotoxischen, komplementbindenden Fc-Teil des Immunglobulinmoleküls, verblieb das cytophile $F(ab')_2$ -Fragment. Tatsächlich reagierten mit $F(ab')_2$ -Fragmenten vorbehandelte Kaninchen in keinem Fall mit hyperakuter Abstoßung (45, 111). Eine transplantatverlängernde Wirkung trat wegen der kurzen Halbwertszeit und der erheblich eingeschränkten immunsuppressiven Wirkung des $F(ab')_2$ -Fragmentes nur in begrenztem Umfang auf.

Auch beim Hund war passives Enhancement von Nierenallotransplantaten wenig erfolgreich. CALLENDER verwandte spenderspezifische $F(ab')_2$ -Fragmente kombiniert mit niedrigen Azathiopridosen ohne jeden Erfolg (17). ABOUNA injizierte polyspezifische $F(ab')_2$ -Fragmente direkt in die Nierenarterie. Die Überlebenszeit der Transplantate war im Vergleich zur Kontrollgruppe geringfügig verlängert (2). Nur WREN erzielte eine signifikante Verbesserung der Transplantatfunktion (123). Er behandelte mit polyspezifischen $F(ab')_2$ -Fragmenten intraarteriell

und intravenös, zusätzlich Azathioprin und Prednisolon in minimaler Dosierung. In verschiedenen Gruppen konnte er zeigen, daß alleine diese Kombination erfolgreich war und daß ohne intraarterielle Perfusion mit $F(ab')_2$ -Fragmenten keine Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit zu erreichen war. Bei Konditionierung mit normalen IgG folgte immer hyperakute Abstoßung.

Im Zusammenhang mit allogener Nierentransplantation und passivem Enhancement sei noch auf eine interessante Arbeit mit Primaten hingewiesen (34). Nach Sensibilisierung der Empfänger (Makaken) wurden Nierentransplantate der Kontrollgruppen innerhalb 12 Minuten hyperakut abgestoßen. Nieren, die vor Transplantation mit donorspezifischen $F(ab')_2$ -Fragmenten perfundiert wurden, überlebten im Durchschnitt 44 Stunden.

Über passives Enhancement bei xenogener Spezieskombination finden sich in der Literatur nur vereinzelt Hinweise. PERPER transplantierte Nieren zwischen Schaf und Ziege (86). Die Überlebenszeit der Transplantate entsprach fast der von Allograften. Nach Gabe eines Enhancingserums kam es zu einer beschleunigten Abstoßung der Nieren. Erfolglos blieben auch die Versuche von HABAL (35). Trotz Vorbehandlung mit $F(ab')_2$ -Fragmenten eines Hyperimmunserums wurden Schweinenieren von Hunden innerhalb 15 Minuten abgestoßen. Bessere Ergebnisse erzielte HAMMER (36). Er perfundierte Schweine- und Schafnieren e-vivo mit Hundeblood. Vor Anschluß der Nieren an den Hunde-Kreislauf wurden den Empfängern jeweils 500 ml eines Enhancingserums i.v. infundiert. In beiden Systemen war die Überlebenszeit signifikant verlängert, die Urinproduktion hielt bis zum Versuchsende an.

Auch andere xenogene Organe wie Herz und Haut überlebten infolge Enhancement länger (25,49).

Über den Wirkungsmechanismus des Enhancement gibt es bis heute noch keine allgemein anerkannte Theorie. In der Annahme, daß enhancing-Antikörper den Zyklus der Immunantwort an irgendeiner Stelle blockieren, unterschied man zwischen afferenter, zentraler und efferenter Hemmung.

Den Mechanismus der afferenten Inhibition vermutet man in einer Verhinderung oder Verzögerung der antigenen Information vom

Transplantat zum Empfänger durch Reaktion der H-Antigene mit den enhancing-Antikörpern.

Unter zentraler Inhibition versteht man die direkte Aktion der enhancing-Antikörper an den lymphatischen Zentren. Dadurch solle entweder eine totale Immundepression oder ein Abweichen von der normalen Immunantwort eintreten ("switching-off-effect"). Bei der efferenten Inhibition wird eine Blockierung der Antigen-determinanten am Transplantat durch enhancing-Antikörper angenommen, wodurch sensibilisierte Lymphozyten und Antikörper an der Kontaktnahme mit diesen Bindungsstellen gehindert werden ("coating-effect").

Zahlreiche Untersucher postulieren einen peripheren Angriff der enhancing-Antikörper. Mit Hilfe von Immunfluoreszenz und Autoradiographie wurden enhancing-Antikörper und $F(ab')_2$ -Fragmente in Glomeruli und peritubulären Kapillaren lokalisiert (102). Immunhistologisch bestand der auffallendste Effekt eines Enhancingserums in der fehlenden Komplementablagerung an den Arterienwänden (1). Bei Versuchen mit $F(ab')_2$ -Fragmenten war die direkte Perfusion der Spenderniere Voraussetzung für erfolgreiches Enhancement (123). Der Einfluß zytotoxischer Antikörper, die häufig in Enhancingseren nachgewiesen werden, wurde von LINSOTT auf die Dichte antigener Determinanten zurückgeführt (66). Je weiter deren Abstand auf der Zelloberfläche, umso weniger können sich komplementfixierende IgG-Doublents formieren. So werden durch kleinere IgG-Mengen eine große Anzahl antigener Determinanten ohne Komplementaktivierung blockiert. Gegen die Hypothese einer peripheren Wirkung steht die Beobachtung, daß auch mit kleinsten Antikörpermengen Enhancement induziert werden kann. Diese Mengen sind so klein, daß sie unmöglich eine ausreichende Zahl antigener Determinanten besetzen können (30). In diesem Fall muß eine direkte Reaktion der enhancing-Antikörper mit den lymphatischen Zentren ablaufen. Dabei scheint die Milz eine wichtige Rolle zu spielen. Bei splenektomierten Tieren wird weder passives noch aktives Enhancement beobachtet (27,115). Auch die Verweildauer der enhancing-Antikörper an den Antigen-determinanten läßt an einem peripheren Angriff zweifeln. AMOS fand bei in-vitro Versuchen mit Antikörper beladenen Zellen, daß bei Körpertemperatur nach

sechs Stunden die meisten Antigene nicht mehr besetzt waren (4). Die Frage, welcher Immunglobulinklasse oder -subklasse enhancing-Antikörper angehören, kann nur lückenhaft beantwortet werden. Bis jetzt ist es noch nicht gelungen enhancing-Antikörper in reiner Form darzustellen. Die meisten Befunde deuten auf die 7S IgG-Klasse hin (46,106,109). 7S IgG kann elektrophoretisch noch in das schnellwandernde 7S IgG₁ und das langsam wandernde 7S IgG₂ aufgetrennt werden. Enhancing-Aktivitäten wurden in beiden Subklassen gefunden. Ob blockierende und cytotoxische Aktivitäten im selben Antikörpermolekül sitzen oder innerhalb getrennter Subpopulationen, ist nicht bekannt. Im xenogenen System Katze-Hund war durch spezies-spezifische und spezies-unspezifische passive Konditionierung keine signifikante Verbesserung der Transplantatfunktion zu erzielen. Die Herstellung des Enhancingserums entsprach der Forderung nach häufiger Antigenapplikation und ausreichend langer Immunisierungszeit. Verschiedene Antigenspender und Serumpooling garantierten eine Polyspezifität des Immunserums. Der Modus des "high-dose-enhancement" wurde gewählt, da bei sensibilisierten Empfängern das Transplantat nur durch ausreichende und frühzeitige Antigenmaskierung geschützt werden kann. Postuliert man, daß cytotoxische und präformierte Antikörper mit enhancing-Antikörpern um H-Antigene konkurrieren, muß eine nur kurzfristige Blockade des Transplantats angenommen werden. In beiden Enhancementgruppen war die Perfusionszeit gegenüber der Kontrollgruppe um ca. 180 Minuten verlängert. Die Durchblutungsvolumina übertrafen bei jeder Messung Kontrollwerte. Auffallend war der hohe Komplementverbrauch in der Gruppe des spezies-spezifischen Enhancement. Hier könnten außer präformierten Antikörper auch cytotoxische Antikörper des Enhancingserums das Transplantat zerstören. Daß trotzdem die Nierendurchblutung erhöht bleibt, könnte durch nicht immunologische Mechanismen bedingt sein, wie Shuntbildung oder Hämodilution infolge des schnell infundierten Serum/NaCl-Gemisches. In mehreren Einzelmessungen der Gruppe des spezies-unspezifischen Enhancement wurde über 4 Stunden eine nahezu physiologische Durchblutung aufrecht erhalten. Man kann vermuten, daß durch eine vorübergehende Blockierung der Antigen determinanten mit weniger cytotoxischen, spezies-

unspezifischen Antikörpern der Zutritt für spezifische Antikörper verzögert wurde.

9. Antilymphozytenglobulin (ALG)

Die relative Verteilung humoraler und zellulärer Immunität am Abstoßungsvorgang wird von der zoologischen Disparität der Spender-Empfänger-Kombination bestimmt (99,104). Je entfernter der Verwandtschaftsgrad, umso mehr überwiegt der humorale Abstoßungstyp. Die Übergänge sind dabei fließend. Die Wirkung von ALG, als einem Immunsuppressivum mit ausschließlich zellulären Angriff, besteht in einer selektiven Depression peripherer Lymphozyten (112). Daher ist es nach Vorbehandlung der Empfänger mit ALG möglich, den Anteil der zellulären Immunität am Abstoßungsgeschehen zu beurteilen.

Während im weit-entfernt verwandten System Schwein-Hund ALG keine Wirkung zeigte (60), überlebten im nah-verwandten System Fuchs-Hund die xenogenen Nieren nach ALG-Therapie signifikant länger (100). Im System Katze-Hund, das in Bezug auf die erwähnten Transplantationsmodelle eine Zwischenstellung einnimmt, kann eine zelluläre Beteiligung nicht ausgeschlossen werden. Die Dauer der Abstoßungsreaktion ließe dazu genügend Zeit. Auch die Titer präformierter Antikörper sind niedrig. Die Überlebenszeit der Katzennieren konnte in der gewählten Versuchsanordnung nicht verlängert werden. Jedoch blieben während der achtstündigen Perfusion Durchblutung und Urinproduktion weitgehend konstant. Eine Umverteilung der Kompartimente wurde nicht beobachtet. Unverändert im Vergleich zur Kontrollgruppe verhielten sich Proteinurie und Urinosmolarität. Der Komplementverbrauch war etwas geringer, histologisch bestanden keine Unterschiede. Da die Titerhöhe präformierter natürlicher Antikörper, d.h. die humorale Abstoßungskomponente, durch ALG-Therapie nicht beeinflusst wird (79), dürfte die Verbesserung der Durchblutung auf eine Abschwächung zellgebundener Vorgänge zurückzuführen sein.

In der Literatur finden sich nur wenig Hinweise über die ALG-Wirkung auf xenogene Transplantate. PERPER untersuchte das System Schwein-Schaf, das in seiner zoologischen Distanz dem System Katze-Hund entspricht. Im Vergleich zu Kontrollzeiten von drei Tagen war durch ALS-Therapie eine Verlängerung bis zu

elf Tagen möglich (87). DONAWICK transplantierte Ziegenherzen auf Kälber (26). Die Transplantate überlebten mit ALS-Therapie durchschnittlich zwanzig Tage, während ohne Behandlung die Herzen nach fünf Tagen abgestoßen waren. Auf die guten Ergebnisse im System Fuchs-Hund wurde oben schon hingewiesen. Bei xenogenen Haupttransplantaten konnte sogar im entfernt verwandtem System durch ALG-Behandlung eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden (21,58,59). Vaskularisierte Transplantate können in einem derartigen System durch ALG nicht beeinflußt werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Der Mechanismus der verzögert hyperakuten Abstoßungsreaktion im nahverwandten xenogenen System Katze-Hund und deren Beeinflußbarkeit durch passives Enhancement und ALG wurde untersucht.
2. Katzennieren überleben mit und ohne immunsuppressive Therapie bis zu 24 Stunden, wobei die primären immunologischen Mechanismen nach 3 Stunden abgeschlossen sind. Als second-set-Transplantate werden Katzennieren hyperakut innerhalb 15 Minuten abgestoßen.
3. Humorale Komponenten wie Komplement und Antikörper, sowie zelluläre Bestandteile wie Thrombozyten, Granulozyten und Lymphozyten nehmen an der Abstoßungsreaktion teil.
4. Durch die Reaktion präformierter natürlicher Antikörper mit den Oberflächenantigenen des Transplantats wird Komplement aktiviert, das zu einer intrarenalen Koagulopathie mit konsekutiver Ischämie führt.
5. Nach 2 Stunden erreichen die xenogenen Nieren den besten Funktionszustand wie RBF, Urinproduktion und O_2 -Verbrauch übereinstimmend zeigen. Massive Proteinurie und Absinken der Urinosmolarität deuten nach ca 3 Stunden auf den Beginn der Abstoßungsreaktion hin.
6. Vorbehandlung der Empfänger durch passives Enhancement oder ALG konnte den renalen Blutfluß verbessern, eine Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit war nicht zu beobachten.

F. LITERATURHINWEISE

- 1 ABBAS, A.K.,
 CORSON, J.M.,
 CARPENTER, C.B.,
 CALVANEK, E.G.,
 MERRILL, J.P. and
 DAMMIN, G.J.: Immunologic enhancement of rat
 renal allograft.
 II. Immunohistology of acutely
 rejecting and passively enhanced
 grafts.
 Am. J. Pathol. 75:271 (1974)
- 2 ABOUNA, G.M.,
 GARVER, F.A.,
 KOGURE, H.,
 DELONG, G. and
 ANDRES, G.A.: Treatment with polyspezific F(ab')₂-
 fragments of dog kidney allografts.
 Surg. Forum 24:318 (1973)
- 3 ALMGARD, L.E.,
 GRANBERG, P.O. and
 LJUNGQVIST, A.: The functional significance of
 arteriovenous anastomoses in
 the canine renal allograft.
 Nephron 5:161 (1968)
- 4 AMOS, D.B.,
 COHEN, J. and
 KLEIN, W.J.: Mechanisms of immunologic en-
 hancement.
 Transplant. Proc. 2:68 (1970)
- 5 ANTOINE, B.,
 NEVEU, T.,
 LESLKI, M. and
 BACH, J.F.: Histuria during renal transplan-
 tation.
 Transplantation 8:110 (1969)
- 6 AUSTEN, K.F.: Hageman-factor-dependent coagu-
 lation, fibrinolysis and kinin
 generation.
 Transplant. Proc. 6:39 (1974)
- 7 AVRAMOVICI, A.: Les transplantation du rein.
 Lyon chir. 21:734 (1924)
- 8 BALCH, C.M. and
 DIETHELM, A.G.: Current research review. The patho-
 physiology of renal allograft re-
 jection: a collective review
 J. Surg. Res. 12:350 (1972)
- 9 BELITSKY, Ph.,
 POPOCITZER, M.M.,
 CORMAN, J.,
 LANNONIS, B. and
 PORTER, K.A.: Modification of hyperacute xeno-
 graft rejection by intraarterial
 infusion of disodium ethylenedia-
 minetetraacetate
 Transplantation 15:248 (1973)
- 10 BELITSKY, Ph.,
 POPOVITZER, M.M.,
 SMITH, J.A. and
 KATZ, F.H.: Renin-angiotensin activation in
 hyperacute renal xenograft re-
 jection.
 Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 145:1192
 (1974)

- 11 BERGENTZ, S.E., OLANDER, R., KISSMEYER-NIELSEN, F., OLSEN, T.S. and HOOD, B. Hyperacute rejection of a kidney allograft. Scand. J. Urol. Nephrol. 4:143 (1970)
- 12 BETTEX-GALLAND, M., LÜSCHER, E.F. SIMON, G. and VASSALLI, P.: Induction of viscous metamorphosis in human blood platelets by means other than by thrombin. Nature 200:1109 (1963)
- 13 BLAUFOX, M.D., FROMOWITZ, A., GRUSKIN, A., MENG CHIEN-HSING and ELKIN, M.: Validation of use of xenon 133 to measure intrarenal distribution of blood flow. Amer. J. Physiol. 219:440 (1970)
- 14 BOYLAN, J.W. DEETJEN, P. and KRAMER, K.: Niere und Wasserhaushalt Physiologie des Menschen Band 7 1970, Urban und Schwarzenberg
- 15 BRENDDEL, W.: Immunsuppression und Enhancement Langenbecks Archiv für Chirurgie 329:742 (1971)
- 16 BRENT, L. and FRENCH, M.E.: Mechanisms of tolerance and enhancement. Transplant. Proc. 5:1001 (1973)
- 17 CALLENDER, C.O., SUTHERLAND, D.E.R., HOWARD, R.J. TOLEDO-PEREYRA, L.H. and NAJARIAN, J.S. Failure of pepsin-digested donor specific alloantibody to prolong renal allograft survival in dogs. Immunol. Commun. 3:309 (1974)
- 18 CARPENTER, C.B. and WINN, H.J.: Hyperacute rejection New. Eng. J. Med. 280:47 (1969)
- 19 CARPENTER, C.B., D'APICE, A.J.F. and ABBAS, A.K.: The role of antibodies in the rejection and enhancement of organ allografts. Advances in Immunology 22:1 (1976)
- 20 CARRIERE, S., THORBURN, C.D., O'MORCHOE, C.C. and BARGER, C.: Intrarenal distribution of blood flow in dogs during hemorrhagic hypotension. Circulat. Res. 7:167 (1966)
- 21 CERILLI, J., GIDEION, L. and HATTAN, D.: Effect of immunosuppression and cellular antigen on xenograft survival. Transplant. Proc. 2:516 (1970)
- 22 CHAUSSY, C., HAMMER, C., v. SCHEEL, J., EISENBERGER, F., PIELSTICKER, K. and BRENDDEL, W.: Experimental xenogeneic kidney transplantation in closely related species. Res. Exp. Med. 159:266 (1973)

- 23 CHAUSSY, C.,
HAMMER, C.,
v.SCHEEL, J.,
EISENBERGER, F.,
LAND, W.,
PIELSTICKER, K.,
KLEIN, U. and
BRENDL, W.:
Verhalten xenogener Nierentrans-
plantate im nahverwandtem Spezies-
system.
Res. Exp. Med. 157:257 (1972)
- 24 CLAES, G.:
Studies on platelets and fibrin
during rejection of canine renal
allograft.
Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 10
(1972)
- 25 CORRY, R.J. and
KELLEY, S.E.:
Immunological enhancement of pri-
marily vascularized rat heart
xenotransplants in mice.
Transplantation 18:503 (1974)
- 26 DONAWICK, W.J.,
SHAFFER, C.F.,
DODD, D.C.,
BUCHANAN, J.W. and
FREGIN, G.F.:
Cardiac and skin heterograft:
suppression with antilymphocyte
serum.
Transplant. Proc. 3:551 (1971)
- 27 ENEMOTO, K. and
LUCAS, Z.J.:
Role of the spleen in immunologic
enhancement of kidney grafts in rats.
Adv. Exp. Med. Biol. 29:419 (1973)
- 28 FIEDLER, L.:
Verzögerung der hyperakuten xeno-
genen Abstoßungsreaktion an der
extrakorporal perfundierten Schweine-
niere im Schwein-Hund-System nach
extremer Hämodilution.
Diss. München 1971
- 29 FRENCH, M.E. and
BATCHELOR, J.R.:
Immunological enhancement of rat
kidney grafts.
Lancet 2:1103 (1969)
- 30 FRENCH, M.E.:
Antibody turnover by enhanced rat
kidney.
Transplant. Proc. 5:621 (1973)
- 31 FRENCH, M.E.:
The early effects of alloantibodies
and complement on rat kidney allo-
grafts.
Transplantation 13:447 (1972)
- 32 GEMMA, G.B.,
BACHI, V.,
BENARDINI, R. and
ANFOSSI, A.:
Immunsuppressive treatment in xeno-
grafts. In Pharmacological treat-
ment on organ and tissue transplan-
tation Excerpta Med. Found.
Amsterdam 1970

- 33 GILES, J.R.,
BOEHMIG, H.J.,
LILLY, J.,
ANEMIYA, H.,
TAKAGI, H.,
COBURG, H.J.,
HATHAWAY, W.E.,
WILSON, B.,
DIXON, J.F. and
STARZL, T.E.: Mechanism and modification of re-
jection of heterografts between
divergent species.
Transplant. Proc. 2:522 (1970)
- 34 HABAL, M.B.,
CARPENTER, C.B.,
KOBAYASHI, K.,
BUSH, G.J.,
MISRA, M. and
BIRTCH, A.G.: The protective effect of F(ab')₂-
and succinylated IgG in the
treatment of hyperacute rejection in
the primate.
Transplant. Proc. 5:601 (1973)
- 35 HABAL, M.B.,
MISRA, M.,
BUSH, G.J. and
CARPENTER, C.B.: The renal xenograft rejection,
effect of hyperimmun F (ab')₂ and
succinylated IgG.
Transplantation 14:769 (1972)
- 36 HAMMER, C.: Beeinflußung der hyperakuten xeno-
genen Abstoßungsreaktion e-vivo
perfundierter Schweine- und Schaf-
nieren bei Hunden durch aktiv und
passiv erzeugtes Enhancement.
Diss. München 1972
- 37 HAMMER, C.,
CHAUSSY, C. and
BRENDDEL, W.: Preformed natural antibodies in
animals and man.
Europ. Surg. Res. 5:162 (1973)
- 38 HAMMER, C.,
LAND, W. and
BRENDDEL, W.: Experimentelle Xenotransplantation
in entfernt stammesverwandten
Speziessystemen.
Res. Exp. Med. 159:239 (1972)
- 39 HAMMER, C.,
LAND, W.,
PIELSTICKER, K. and
BRENDDEL, W.: Experimentelle Xenotransplantation
in entfernt stammesverwandten
Speziessystemen. Beeinflußung der
hyperakuten Abstoßung speziessfremder
Organe durch chronische Immunisierung
von Hunden (Empfänger) mit Gesamt-
leberhomogenat vom Schaf (Spender).
Res. Exp. Med. 159:124 (1972)
- 40 HAMMER, C.,
FIEDLER, L.,
KLÖVEKORN, W.,
LAND, W.,
MESSMER, K. and
BRENDDEL, W.: Mitigation of the hyperacute xeno-
geneic rejection of kidneys in
widely divergent species.
Europ. Surg. Res. 2:112 (1970)

- 41 HAMMER, C.,
CHAUSSY, C.,
KREBS, G.,
v.SCHEEL, J. and
BRENDDEL, W.: Experimental xenogeneic kidney
transplantation in closely related
system.
Res. Exp. Med. 160:32 (1973)
- 42 HENSON, P.M.: Complement-dependent platelet and
polymorphnuclear leucocyte reactions.
Transplant. Proc. 6:27 (1974)
- 43 HINGERLE, M.: Orientierende Untersuchungen über
Entwicklung, Immunglobulinklasse und
Auslösemechanismus der Präformierten
Natürlichen Antikörper bei Mensch und
Höheren Säugetieren.
Diss. München 1974
- 44 HOLLENBERG, N.K.,
RETIK, A.B.,
ROSEN, S.M.,
MURREY, J.E. and
MERRILL, J.P.: The role of vasoconstriction in
the ischemia of renal allgraft
rejection.
Transplantation 6:59 (1968)
- 45 HOLTER, A.R.,
NEU, M.R. and
McKEARN, T.J.: Abrogation of hyperacute rejection
of renal allograft by pepsin digest
fragments of antidonor antibody.
Transplant. Proc. 5:593 (1973)
- 46 IPPOLITO, R.J.,
MAHONEY, R.J. and
MURRAY, J.M.: Renal transplantation between histo-
incompatible rats. II. Enhancing
antibody production after renal
transplantation.
Transplantation 17:89 (1974)
- 47 JABOULAY, M.: Greffe de rein au pli du conde par
sondures arterielles et veneuses.
Lyon Med. 107:575 (1906)
- 48 JEANNET, M.,
PINN, V.W.,
FLAX, M.H.,
WINN, H. and
RUSSELL, P.S.: Humoral antibodies in renal allo-
transplantation in man.
New. Eng. J. Med. 282:111 (1970)
- 49 JEEKEL, J. and
WESTBROEK, D.L.: Passive enhancement of skin
heterograft.
Transplant. Proc. 3:714 (1971)
- 50 JENSEN, J.A.: A specific inactivator of mammalian
C 4, isolated from nurse shark
serum.
J. Exp. Med. 130:217 (1969)
- 51 KABAT, E. and
MAYER, M.: Experimental Immunochemistry
2. Edition, Ch. Thomas,
Springfield, III, 1961

- 52 KADEN, J.: Aktuelle Probleme der Transplantationsimmunologie.
Z. ärzt. Fortbildung 68:559 (1974)
- 53 KINCAID-SMITH, P. and W'SRAND, B.S.: Histological diagnosis of rejection of renal homografts in man.
Lancet 2:847 (1967)
- 54 KISSMEYER-NIELSEN, F., OLSEN, S., PETERSEN, V.P. and FJELDBORG, O.: Hyperacute rejection of kidney allografts, associated with preexisting humoral antibodies against donor cells.
Lancet 2:662 (1966)
- 55 KRAMER, K. and DEETJEN, P.: Beziehung des O_2 -Verbrauchs der Niere zu Durchblutung und Glomerulusfiltrat bei Änderung des arteriellen Druckes.
Pflügers Archiv 271:782 (1960)
- 56 KRAMER, K., THURAU, K. und DEETJEN, P.: Häodynamik des Nierenmarks
Pflügers Archiv 270:251 (1960)
- 57 KUX, M.: Die Bedeutung des Komplementsystems für die experimentelle und klinische Nierentransplantation.
Wien. Klin. Wochenschrift 86:29 (1974)
- 58 LANCE, E.M. and MEDAWAR, P.B.: Survival of skin heterografts under treatment with antilymphocyte serum.
Lancet 1:1174 (1968)
- 59 LAND, W., SEBALD, R., GRABS, C. and BRENDL, W.: Prolongation of rabbit xenograft survival with antimacrophage serum in rats.
Europ. Surg. Res. 3:28 (1971)
- 60 LAND, W.: Möglichkeiten und Grenzen der xeno-genen Organtransplantation.
Chirurg 42:172 (1971)
- 61 LAND, W., SCHILLING, A., ALDENHOFF, J., LAMERZ, R., PIELSTICKER, K., MENDLER, N. and BRENDL, W.: In vitro studies on the mechanism of hyperacute xenograft rejection.
Transplant. Proc. 3:888 (1971)
- 62 LANGE, H., CLASS, G., HOFFMAN, R.A., HIMMELMANN, G. und RODECK, G.: Dialyse oder Transplantation.
Aktuelle Urologie 7:297 (1976)

- 63 LAURELL, C.B. Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. Anal. Biochem. 15:45 (1966)
- 64 LEGRAIN, M.: Dialyse konkurriert mit Transplantation. Selecta 18:1317 (1976)
- 65 LINN, B.S., JENSEN, A.J., PARDO, V., DAVIES, D. and FRANKLIN, L.: Relationship between structural and functional changes in rejecting renal xenografts. Transplant. Proc. 3:527 (1970)
- 66 LINSOTT, W.D.: Effect of cell surface antigen density on immunological enhancement. Nature 228:824 (1970)
- 67 LOEWENHAUPT, R.W., NATHAN, P. and MENEFEE, M.G.: Correlation of platelet aggregation in canine renal allotransplants with serum cytotoxic antibody following treatment with Azathioprine. Transplant. Proc. 3:453 (1971)
- 68 MC-DONALD, A., BUSCH, G.J., ALEXANDER, J.L., PHETPLACE, E.A., MENZOIAN, J. and MURRAY, J.E.: Heparin and aspirin in the treatment of hyperacute rejection of renal allograft in presensitized dogs. Transplantation 9:1 (1970)
- 69 MC-DOWALL, R.A.W., BATCHELOR, J.R. and FRENCH, M.E.: Hyperacute rejection and enhancement of rabbit kidney allografts. Lancet 1:797 (1973)
- 70 MEJIA-LAGUNA, J.E., GARCIA-CORNEJO, M., LOPEZ-SORIANO, F. and BIRO, C.E.: The role of the 6 component of complement in the rejection of kidney xenografts. Immunology 19:767 (1970)
- 71 MEJIA-LAGUNA, J.E., MARTINEZ-PALOMO, A., LOPEZ-SORIANO, F., GARCIA-CORNEJO, M. and BIRO, C.E.: Prolonged survival of kidney xenografts in leucopenic rabbits. Immunology 21:879 (1971)
- 72 MESSMER, K., HAMMER, C., LAND, W., FIEDLER, L., KLÖVEKORN, W.P., HOLPER, K., LOB, G., MERZEL, D. and BRENDEL, W.: Modification of hyperacute xenogeneic kidney rejection. Transplant. Proc. 3:542 (1971)

- 73 MICHAEL, J.G.: Natural antibodies.
Current topics of Immunology S. 43
(1973)
- 74 MITCHELL, J.A.J.: The intrinsic renal nerves.
Acta anatomica (Basel) 13:1 (1951)
- 75 MOBERG, A.W.,
SHONS, A.R.,
GEWURZ, H.,
MOZES, M. and
NAJARIAN, J.S.: Prolongation of renal xenografts by
simultaneous sequestration of per-
formed antibody, inhibition of comple-
ment, coagulation and antibody-syn-
thesis.
Transplant. Proc. 3:538 (1971)
- 76 MOORE, T.A.: A theory of the role of histamine
metabolism in transplant rejection.
Surg. Gyn. and Obst. 132:489 (1971)
- 77 MOVAT, H.Z.,
MUSTARD, J.F.,
TAICHMANN, N.S. and
URIUHARA, T.: Platelet aggregation and reelease of
ADP, serotonin and histamine asso-
ciated with phagocytosis of antigen-
antibody complexes.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 120:232
(1965)
- 78 MOZES, M.F.,
GEWURZ, H.,
GUNNARSON, A.,
MOBERG, A.W.,
WESTBERG, N.G.,
JETZER, T. and
NAJARIAN, J.S.: Xenograft rejection by dog and man:
Isolated perfusion with blood and
plasma.
Transplant. Proc. 3:531 (1971)
- 79 MUSCHEL, L.H.,
GUSTAFSON, L. and
ATAI, M.: Effect of antilymphocyte serum on
natural antibody.
Immunology 14:85 (1968)
- 80 NELSON, R.A.: A new concept of immunosuppression
in the hypersensitivity reaction and
in transplantation immunity.
Surv. Ophthal. 11:498 (1966)
- 81 NEUHOFF, H.: The transplantation of tissues.
New York: Appleton & Co. 1923
- 82 OLSZEWSKI, W. and
LUKASIEWICZ, H.: Studies on the mechanism of hyper-
acute rejection of rabbit to dog
liver transplants.
Acta Med. Pol. 14:113 (1973)
- 83 OLSZEWSKI, W.,
LUKASIEWICZ, H.,
KOSSAKOWSKI, A.,
GALKOWSKA, H. and
RUKA, M.: Inhibition of leucocyte migration
by serum effluent from hyperacutely
rejected xenografts.
Transplantation 22:526 (1976)

- 84 PENTINEN, K.,
MYLLYÄ, G.,
MÄKELÄ, O. and
VAHERY, A.: Soluble antigen-antibody complexes
and platelets aggregation.
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 77:309
(1969)
- 85 PERPER, R.J. and
NAJARIAN, J.S.: Experimental renal heterotransplan-
tation. I. In widely divergent species.
Transplantation 4:377 (1966)
- 86 PERPER, R.J. and
NAJARIAN, J.S.: Experimental renal heterotransplan-
tation. III. Passive transfer of
transplantation immunity.
Transplantation 5:514 (1967)
- 87 PERPER, R.J.: Renal heterotransplant rejection.
Transplantation 12:519 (1971)
- 88 PICHLMAYER, R.: Herstellung und Wirkung heterologer
Antihundelymphocytenseren.
Zeitschrift ges. exp. Med. 143:161
(1967)
- 89 PIELSTICKER, K.: Vergleichende morphologische Unter-
suchungen zur Abstoßreaktion in
menschlicher und experimenteller Or-
gantransplantation.
Habilitation 1974 München
- 90 PINGGERA, W.F.,
EGERT, H. und
POPOVTZER, M.M.: Zur Pathophysiologie der transplan-
tierten Niere.
Wien Z. Inn. Med. u. Grenzgebiete
53:353 (1972)
- 91 PRATSCHKE, E.,
LAND, W.,
SCHILLING, A.,
PIELSTICKER, K. und
BRENDEL, W.: Weitere in vitro Studien zum Mecha-
nismus der hyperakuten xenogenen
Abstoßungsreaktion.
Langenbecks Archiv 305a Supp:129 (1975)
- 92 PRINCETEAU, M.: Greffe renale
J. Med. Bordeaux 26:549 (1905)
- 93 REEMTSMA, K.,
MC CRACKEN, B.H.,
SCHLEGEL, J.U.,
PEARL, M.A.,
PEARCE, C.W.,
DE WITT, C.W.,
SMITH, P.E.,
HEWITT, R.I.,
FLINNER, R.L. and
CREECH, O.: Renal heterotransplantation in man.
Ann. Surg. 160:384 (1964)
- 94 RÖHL, L.: Nierentransplantation: Prioritäts-
und Rahmenproblem.
Langenbecks Archiv 329:750 (1971)

- 95 ROSEN, S.M.,
TRUNNINGER, B.P.,
KRICK, H.R.,
MURRAY, J.E. and
MERRILL, J.P.: Intrarenal distribution of blood
flow in the transplanted dog-
kidney: effect of denervation and
rejection.
J. Clin. Invest. 46:1239 (1967)
- 96 ROSENBERG, C.J.,
BROERSMA, R.J.,
BULLEMER, G.,
MAMMEN, E.F.,
LENAGHAN, R. and
ROSENBERG, B.F.: Relationship of platelets, blood coa-
gulation and fibrinolysis to hyper-
acute rejection of renal xenografts.
Transplantation 8:152 (1969)
- 97 ROWLANDS, D.T.,
KIRKPATRICK, C.H.,
VATTER, A.E. and
WILSON, W.E.C.: Immunologic studies in human organ
transplantation IV.: Serologic and
pathologic studies following hetero-
transplantation of the kidney.
Amer. J. Path. 50:605 (1967)
- 98 RUDDY, S.: Chemistry and biologic activity
of the complement system.
Transplant. Proc. 6:1 (1974)
- 99 SAKAI, A. and
KOUNTZ, S.L.: Dissociation of humoral and cellular
immun reactions of the rabbit-,
guinea-pig- and dog-kidney xeno-
grafts in the rat.
J. Surg. Res. 21:159 (1976)
- 100 SCHEEL, J.v.: Nierentransplantationen im nahver-
wandten xenogenen Speziesystem Fuchs-
Hund. Beeinflussung der Abstoßungs-
reaktion durch AMS und ALG.
Diss. München 1974
- 101 SCHILLING, A.,
LAND, W.,
PRATSCHKE, E.,
PIELSTICKER, K. and
BRENDEL, W.: Dominant role of complement in the
hyperacute xenograft rejection
reaction.
Surg. Gyn. Obst. 142:29 (1976)
- 102 SHAIPIANICH, T.,
VANWIJCK, R.R.,
KIM, J.P.,
LUKL, P.,
BUSCH, G.J. and
WILSON, R.E.: Enhancement of rat renal allograft
with F(ab')₂ fragment of donorspecific
antikidneysérum.
Surgery 70:113 (1971)
- 103 SHONS, A.R.,
KROMREY, C. and
NAJARIAN, J.S.: Heterophil antibodies in man.
Europ. Surg. Res. 5:26 (1973)
- 104 SILBERMANN, H.,
RECKARD, C.R.,
KLEINMANN, N. and
BARKER, C.F.: Dependence of antilymphocyte serum
effectivness on degree of donor-
recipient histocompatibility.
Surg. Forum 23:303 (1972)

- 105 SLAPAK, M.,
GREENBAUM, M.,
BARDAWIL, W.,
SARAVIS, C.,
JOISON, J. and
MC DERMOTT, W.V.:
Effect of heparin, arvin liver per-
fusion and heterologous anti-platelet
serum on rejection of pig-kidney by dog.
Transplant. Proc. 3:558 (1971)
- 106 SMITH, J.A. and
MYBURGH, J.A.:
Enhancement of baboon liver allo-
graft with noncytotoxic preparations
of alloimmune IgG.
Transplantation 18:63 (1974)
- 107 STARZL, T.E.,
MARCHIORO, T.L.,
PETERS, G.N.,
WILSON, W.E.,
PORTER, K.A.,
OGDEN, D.A.,
HITCHCOCK, C.R. and
WADDELL, W.R.:
Renal heterotransplantation from
baboon to man. Experience with 6 cases.
Transplantation 2:752 (1964)
- 108 STARZL, T.E.,
LERNER, R.A.,
DIXON, F.J.,
GROTH, C.G.,
BRETTSCHEIDER, L. and
TERASAKI, P.J.:
Shwartzmann reaction after human
homotransplantation.
New. Eng. J. Med. 278:642 (1968)
- 109 STORM, T.B.,
CARPENTER, C.B.,
GAROVY, M.R.,
ABBAS, A.K.,
CORSON, J.M.,
BEAR, R.A. and
SOULILLON, J.P.:
Modification of the rat alloimmune
response by enhancing antibodies and
role of blocking factors in the sur-
vival of renal grafts.
Transplantation 20:368 (1975)
- 110 STUART, F.P.,
SAITOH, I. and
FITCH, F.W.:
Rejection of renal allograft:
Specific immunologic suppression.
Science 160:1463 (1968)
- 111 SUTHERLAND, D.E.R.,
HOWARD, R.J.,
DOMBROVSKI, S. and
NAJARIAN, J.S.:
Prolonged survival of renal allo-
grafts in outbred rabbits treated
with donor specific F(ab')₂ alloantibody
Ann. Surg. 180:857 (1974)
- 112 TAYLOR, H.E.:
The clinical application of anti-
lymphocyte globulin.
Med. Clin. North. Am. 56:419 (1972)
- 113 THORBURN, G.D.,
KOPALD, H.H.,
HERD, A.,
HOLLENBERG, M.,
O'MORCHOE, C.C. and
BARGER, A.C.:
Intrarenal distribution of nutrient
blood flow determined with Krypton-85
in the unanesthetized dog.
Circulat. Res. 13:290 (1963)
- 114 THURAU, K.:
Renal hemodynamics.
Am. J. Med. 36:698 (1964)

- 115 TILNEY, N.L. and BELL, P.R.F.: Studies on enhancement of cardiac and renal allografts in the rat. Transplantation 18:31 (1974)
- 116 TOBIAS, C.A., JONES, H.B., LAWRENCE, J.H. and HAMILTON, J.G.: The uptake and elimination of Krypton and other inert gases by the human body. J. Clin. Invest. 28:1375 (1949)
- 117 UNGER, E.: Nierentransplantation. 2. Mitteilung Berl. Klin. Wschr. 47:773 (1919)
- 118 VOISIN, G.A.: Immunological facilitation, a broadening of the concept of the enhancement phenomenon. Prog. Allergy 15:328 (1971)
- 119 WEYMOUTH, R.J., SEIBEL, H.R., LEE, H.M., HUME, D.M. and WILLIAMS, G.M.: The glomerulus in man one hour after transplantation. Am. J. Path. 58:85 (1970)
- 120 WILLIAMS, G.M., HUME, D.M., HUDSON, R.P., MORRIS, P.J. and MILGROM, F.: Hyperacute renal homograft rejection in man. New. Engl. J. Med. 279:611 (1968)
- 121 WILSON, M.R. and SVENSON, J.: Immunity to E.coli in pigs. Canad. J. comp. Med. 36:38 (1972)
- 122 WINN, H.J., BALDAMUS, C.A., JOOSTE, S.V. and RUSSELL, P.S.: Acute destruction by humoral antibody of rat skin grafted to mice. J. Exp. Med. 137:893 (1973)
- 123 WREN, S.F.G., MARTINS, A.C.P. and HAEFEN, U.v.: Passive enhancement of canine renal allografts with polyspecific F(ab')₂ fragments. Surgery 76:112 (1974)

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes am Institut für chirurgische Forschung.

Mein besondererer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. C. Hammer und Herrn Dr. med Ch. Chaussy für die Einführung in die immunologischen und chirurgischen Grundlagen der Xenotransplantation und für ihre Unterstützung bei den Tierversuchen.

Weiter möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. K. Pielsticker für die Durchführung und Bewertung der histologischen Untersuchungen, Herrn Dr. med K.J. Pfeifer und Herrn Dr. med K.R. Schmidt für die Auswertung der Xenonauswaschkurven und die Anfertigungen der Renovasographien danken.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen des Institutes, besonders Fräulein A. Allmeling, Fräulein G. Brons und Fräulein G. Höbel danke ich für ihre tätige Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

<i>Name:</i>	Gerhard, Friedrich Krebs	
<i>geboren:</i>	12. Oktober 1947, in München	
<i>Vater:</i>	Dr. med. Ernst Krebs, prakt. Arzt in München	
<i>Mutter:</i>	Maria Krebs, geb. Steinlechner	
<i>Ausbildung:</i>	1954 — 1958	Grundschule in München
	1958 — 1968	Maximiliansgymnasium in München
	1968 — 1975	Studium der Humanmedizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität in München
	7. 10. 1969	Vorphysikum
	14. 4. 1971	Physikum
	13. 2. 1975	Staatsexamen
	1. 8. 1975 - 31. 7. 1976	Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Wertingen
	10. 8. 1976	Approbation als Arzt
	1. 8. 1976 - 31. 1. 1977	Assistenzarzt an der chirurgischen Abtei- lung des Kreiskrankenhauses Wertingen
	Seit 1. 2. 1977	Assistenzarzt an der I. chirurgischen Abteilung Krankenhaus München- Nymphenburg III. Orden
	1972 — 1978	Doktorand am Institut für chirurgische Forschung

